

## LESIONES ATIPICAS DEL EPITELIO CERVICAL. ESTUDIO CLINICO E HISTOLOGICO (\*)

Dr. JOSE M.<sup>a</sup> MATEU-ARAGONES  
Jefe clínico

### CAPITULO I GENERALIDADES

#### *Planteamiento del tema*

El epitelio de revestimiento del cuello uterino es de dos tipos: pavimentoso estratificado simple o epidermoide en el exocérnix y cilíndrico secretor o glandular en el endocérnix. Este epitelio puede presentar ciertas modificaciones, de menor importancia, cuya significación radica en el posible enmascaramiento de otras lesiones de mayor trascendencia. Estas modificaciones son:

1. Trastornos de la maduración celular, sean cuantitativas o cualitativas, tales como la hiperplasia simple, la hiperplasia con hiperacantosis, y la leucoplasia o la paraqueratosis;

2. Modificaciones de la actividad proliferativa del epitelio, con signos de marcada multiplicación celular,

que corrientemente se definen como hiperplasia de la capa basal;

3. Fenómenos de transformación metaplásica del epitelio cilíndrico, que representan una adecuación al ambiente de este tipo de células epiteliales.

Estos fenómenos metaplásicos suelen ser mayormente marcados en la llamada «zona de transición» entre los epitelios pavimentoso y cilíndrico, y por la importancia que reviste le dedicaremos especial consideración.

Además de estas modificaciones existen también una serie de lesiones o de alteraciones de los caracteres del epitelio malpighiano, caracterizadas por un retardo de la maduración celular, que se acompaña de atipias celulares de mayor o menor grado. Estas lesiones, a las que se

(\*) Trabajo galardonado con el Premio Anales de Medicina y Cirugía (Concurso de 1968) de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Lema: «La felicidad no está en el logro ni en la grandeza, sino en la verdad». — *Rabindranath Tagore*.

ha atribuido con cierta largueza un significado precanceroso, se engloban bajo nombres muy diversos que han venido a complicar, si cabe, el tan debatido tema de la nomenclatura de las alteraciones patológicas del cuello uterino, por cuanto muchas veces se incluyen lesiones diversas bajo un mismo nombre, y otras es un mismo tipo de modificaciones histopatológicas el que recibe muy diversas denominaciones.

Sin pretender hacer una revisión semántica, digamos que las nomenclaturas más frecuentes son:

- epitelio atípico (HINSELMANN, 1932; HOFMAN, 1949; LAPID y GOLDBERGER, 1951; BECHTOLD y REICHER, 1952; RAWSON y NKOBLICK, 1957)
- epitelio irregular o inquieto (DEELMAN, 1933; WESPI, 1949; HELD 1952; BAJARDI, 1961)
- hiperactividad basal (NESBITT y HELLMAN, 1952; GUIN, 1953)
- hiperplasia basal (GUSBERG, 1951; GALVIN y TE LINDE, 1955; PECKHAM y GREENE, 1957)
- hiperplasia atípica (REAGAN, HICKS y SCOTT, 1955; CANDIANI y REMOTTI, 1960)
- metaplasia atípica (HOWARD, ERICKSSON y STODDARD, 1951)
- metaplasia precancerosa (CARSON y GALL, 1954; PRZYBARA y PLUTOVA, 1959)
- anaplasia (WESPI, 1949; MCKAY y cols., 1959; TAKEUCHI y MACKAY, 1960)

Actualmente estas lesiones tienden a encuadrarse bajo el concepto de

*displasia* (REAGAN, SEIDEMAN y SARACUSA, 1953; v. HAAM, 1954; WALTERS y REAGAN, 1956; FLUHMANN, 1961), término cuya definición histopatológica haremos más adelante. Las alteraciones displásicas guardan una gran semejanza con las alteraciones encontradas en el carcinoma in situ, y de hecho la diferenciación entre ambas es a menudo cuestión de opinión personal. El cuadro histológico de la displasia no es una entidad precisa, sino que incluye aquellas alteraciones celulares que sugieren una lesión maligna, pero que carecen de bases adecuadas para el diagnóstico de un carcinoma. Sin embargo, ha sido clasificada en tres grados o estadios, según la intensidad de las alteraciones anatomopatológicas (GALVIN, JONES y TE LINDE, 1955).

Existen, finalmente, ciertas lesiones intraepiteliales que presentan todas las características celulares de malignidad, pero a las que falta la capacidad de invasión del tejido conectivo. Estas lesiones preinvasivas, denominadas *carcinoma in situ* o intraepitelial, o de grado 0, presentan anomalías celulares (anaplasia, atipias nucleares, mitosis anormales) y estructurales (pérdida de polaridad, falta de estratificación) que permiten el diagnóstico de malignas. Pero señalemos, ya desde ahora, que no todos los cuadros epiteliales atípicos pueden catalogarse como neoplasias malignas, pues aplicar el nombre de carcinoma —aun con el calificativo de in situ— a todas las lesiones in-

traepiteliales de apariencia sospechosa, entraña el grave riesgo de hipervalorizar determinados hallazgos y de diagnosticar como carcinomas lesiones de menor trascendencia.

### *La zona de transición*

Particular importancia requiere el estudio de la zona de transición entre el epitelio pavimentoso exocervical y el epitelio cilíndrico del endocérnix, es decir, de la mal llamada «unión escamo-columnar» —imperfecta traducción literal de un término anglosajón—. En condiciones de perfecta normalidad debería coincidir con el orificio externo del cuello, pero ocurre sólo muy raramente, tanto que SCHNEPPENHEIM y cols. (1958) no han encontrado un solo caso de distribución «teórica», lo que no deja de ser sorprendente.

Por lo general, el epitelio cilíndrico mucíparo se encuentra estrovertido sobre el exocérnix, y la zona de unión o de transición sufre continuos procesos de laceración y de reparación, denominados metaplasia escamosa o epidermización, que parece estar en relación con fenómenos de hiperplasia de las células de reserva (HELLMAN y cols., 1954). Tan raramente se observa la imagen considerada como normal que BARCELLOS y NAHOUM (1965) prefieren emplear en su lugar la denominación de «cuello patrón», aunque admiten que este patrón de normalidad es variable en el tiempo, ya que el cuello es un órgano que evoluciona a

lo largo de los años. Por el mismo motivo sostienen que el cuello uterino presenta un tercer tipo de revestimiento que denominan «tercera mucosa» y que se caracteriza por la existencia en profundidad de glándulas envueltas en el corión que les es propio y en superficie por un epitelio de tipo epidermoide. Su definición histológica es muy sencilla, pues aunque se continúa con el epitelio pavimentoso normal, esta tercera mucosa presenta siempre glándulas subyacentes.

El estudio en esta zona de transición, unión escamoso-cilíndrica o tercera mucosa, tiene extraordinaria importancia, puesto que la mayoría de los carcinomas de la portio aparecen en los límites entre el epitelio pavimentoso original y el epitelio pavimentoso regenerado, metaplásico. Especialmente cuando el epitelio metaplásico presenta alteraciones displásicas (KNIGHT, 1943; PUND y AUERBACH, 1946; WESPI, 1949; GLATTHAAR, 1949; DE BRUX y DUPRE-FROMENT, 1961) el diagnóstico diferencial con el carcinoma in situ es muy difícil de establecer. De ello se deriva la trascendencia de valorar las modificaciones hísticas que ocurren en la zona de transición con la atención que se merecen.

### *Significación clínica*

Está generalmente aceptado, bien que no es constante que así suceda, que las lesiones epiteliales atípicas del cuello uterino pueden significar

la fase temprana de una lesión capaz de transformarse en un carcinoma invasor (RICHART, 1964, VARGA, 1966, SIMS y KOLTONIAK, 1966; FOX, 1967); BURGHARDT (1967) llega a afirmar que las lesiones displásicas que sufren regresión no son, probablemente, sino simples hiperproliferaciones epiteliales.

En el sentir de FLUHMANN (1961) el carcinoma cervical puede considerarse como un tumor originado por el epitelio normal siguiendo determinadas fases. La más precoz la califica de *oculta* por cuanto representa el período en que el epitelio está expuesto al agente carcinogénico sin que existan todavía modificaciones histológicas en las células. La segunda fase comprende el desarrollo de campos neoplásicos potenciales, cuando es ya manifiesta la evidencia histológica de *displasia*. En la tercera, llamada fase *latente*, existe un carcinoma preinvasor o *in situ*; la cuarta es la de invasión *preclínica*, y la quinta y última es la de carcinoma invasivo.

La epidermización o metaplasia es una forma de hiperplasia con diferenciación aberrante indicando que se ha trastornado el ciclo normal de las células cilíndricas endocervicales (GESCHIKTER y FERNÁNDEZ, 1962), con aparición de hiperplasia de células de reserva y aumento de la vascularización del estroma. Este fenómeno acompaña en muchas ocasiones al carcinoma *in situ* simplemente, pero en otras hay una meta-

plasia con «epitelio inquieto» que no es más que una fase de transición en el desarrollo evolutivo de un carcinoma *in situ*. Esta metaplasia de epitelio inquieto o metaplasia escamosa displásica puede ser distinguida del verdadero carcinoma *in situ* por su excesivo número de capas, por la presencia de fenómenos de paraqueratosis en la superficie, por la persistencia de epitelio superficial degenerado o parcialmente queratinizado, por acumulación de múltiples capas de células basales indiferenciadas y con frecuentes mitosis.

Es muy difícil, por no decir imposible, establecer una exacta valoración del significado de las *displasias*. Por una parte, porque si el diagnóstico se hace por biopsia no es posible decir si se trata de una lesión aislada o si está asociada a una zona más alejada de carcinoma preinvasor o invasor, puesto que esta asociación es muy frecuente (82 % para BAKER y HAWKS, 1957, y para MAY, 1958; 32,5 % solamente para McKAY y cols., 1959). Pero tampoco cuando la lesión se diagnostica en piezas operatorias puede asegurarse la evolución ulterior de cada caso, aunque su frecuencia general sea aproximadamente igual a la del carcinoma *in situ* (BLUMBERG y OBER, 1953).

Sin embargo, la progresión hacia la malignidad suele estar generalmente admitida aunque no deje de ser variable (SIMS y KOLTONIAK, 1966).

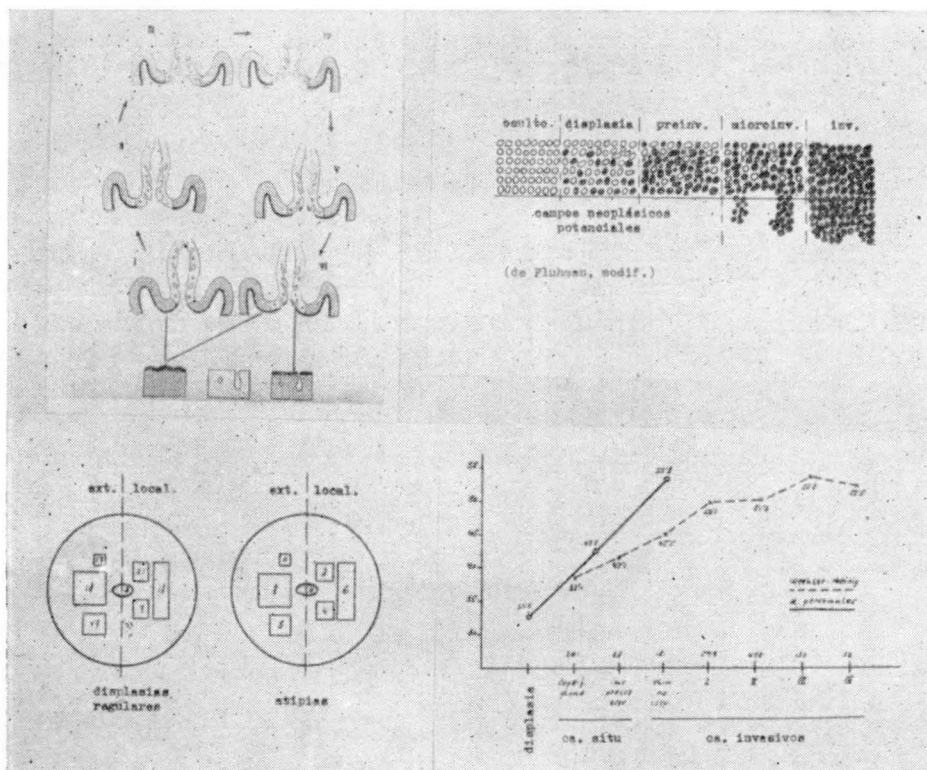


Fig. 1. — Aparición de la tercera mucosa: del cuello patrón (I) a la epidermización (VI). (De: Barcellos y Nahoum, 1965)

Fig. 2. — Evolución del carcinoma cervical. (De: Flhuman, 1961)

Fig. 3. — Extensión y localización de las displasias y de las atipias

Fig. 4. — Edad media de las diversas lesiones: datos comparativos

Así, VARGA (1966) entre 78 displasias encuentra 39 que evolucionan a carcinoma in situ y 11 a carcinoma invasor; FOX (1967) dice que de estas lesiones 31% regresan, 8,9% persisten y 60,1 % progresan. Tanto es así que BURGHARDT (1967) llega a decir que ciertas displasias parecen biológicamente un carcinoma in situ y que las lesiones que regresan no son probablemente más que simples hiperproliferaciones. Y DUNN y MARTIN (1967), afirman que el promedio de duración de la fase de displasia es de 3,8 años, y el de la fase de carcinoma preinvasor de 8,1 años.

Por todo ello está generalmente aceptado que las displasias pueden significar la fase temprana de una lesión capaz de transformarse en carcinoma in situ o invasor, bien que esta progresión no sea constante. FLUHMAN (1961) cree justificado aceptar que la displasia guarda una relación con el carcinoma in situ similar a la que este guarda con el carcinoma invasor. RICHART (1964) afirma taxativamente que la tradicional distinción entre displasia y carcinoma in situ es arbitraria, creyendo preferible hablar de *neoplasia cervical intraepitelial* en términos generales. Y GOVAN y cols. (1966) creen que la distinción morfológica entre displasia severa y carcinoma in situ no significa en modo alguno que sea menos maligna que la otra.

Son significativos los datos aportados por HALL y WALTON (1968), que

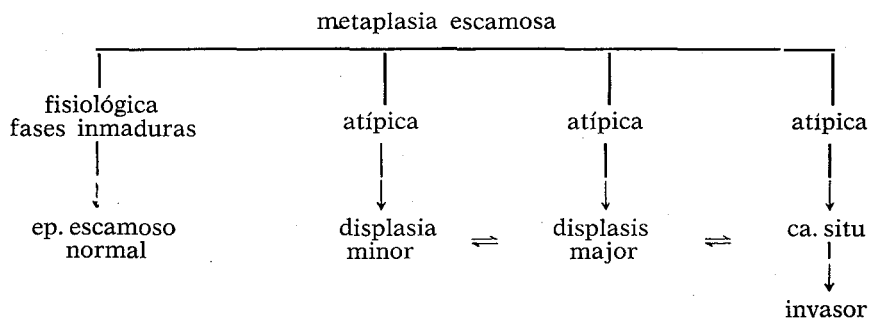
resumimos en el cuadro I. Llama la atención el pequeño porcentaje de regresiones, habiendo comprobado, en cambio, la progresión en un 33,3 % de sus casos, con transformación en carcinoma in situ del 29,1 % de ellos. Por ello debemos aceptar que la displasia es la etapa más temprana de un proceso, generalmente largo, capaz de conducir al carcinoma invasor, tal vez pasando por una etapa de carcinoma in situ. Etapa ésta en la que encontramos la oportunidad largamente buscada de extirpar por completo un carcinoma —todavía intraepitelial— sin temor a la diseminación o recidiva.

Las posibilidades terapéuticas son de extraordinaria importancia no sólo en este caso. Hace ya muchos años que PEMBERTON y SMITH (1929) señalaron que entre 18.562 pacientes que fueron adecuadamente tratadas por diversas lesiones cervicales, tan sólo 15 presentaron más adelante un carcinoma de cuello; mientras que entre 2.255 carcinomatosas sólo 33 habían sido tratadas correctamente por lesiones preexistentes.

COPPLESON y REID (1967) sostienen que la evolución de estas lesiones (cuadro II) sigue unas fases interrelacionadas entre sí, hasta llegar a la de carcinoma in situ, lesión que conducirá al carcinoma invasivo sin probabilidad de regresión. Obvia es, por tanto, la importancia del diagnóstico correcto y precoz de estas lesiones cervicales y la trascendencia del tratamiento adecuado.

<i>displasia</i>	<i>%</i>	<i>regresa</i>	<i>persiste</i>	<i>progresas</i>	<i>ca. situ</i>
ligera	47,1	62,2	24,4	13,4	6,2
moderada	41,2	32,9	48,7	18,4	12,9
severa	11,7	19,1	47,6	33,3	29,1

Cuadro I. — SIGNIFICADO DE LAS LESIONES DISPLASICAS  
(según Hall y Walton, 1968)



Cuadro II. — PATOGENESIS DEL CARCINOMA DE CUELLO  
(según Coppeleson y Reid, 1967)

## CAPITULO II

## METODICA EXPLORATORIA

*Definición de conceptos*

Hemos señalado ya en el capítulo precedente la gran disparidad que existe en la literatura acerca de la nomenclatura de las alteraciones patológicas del cuello uterino. Ello constituye un problema cuya importancia no es puramente semántica, sino también conceptual, por cuanto en muchas ocasiones se definen con un mismo nombre lesiones completamente distintas, y en otras ocurre, por el contrario, que un mismo tipo de modificaciones histopatológicas recibe muy diversas denominaciones.

Creemos por ello interesante dejar bien expuestas nuestra conducta diagnóstica, nuestra sistemática, así como precisar nuestro concepto o criterio anatomopatológico. Estas precisiones son imprescindibles si se desea obtener un provecho real de los diversos puntos de vista sobre el problema que nos ocupa, pues no creemos posible establecer una comparación de los resultados obtenidos o estudiar la evolución de estas lesiones si previamente no definimos de manera clara y terminante las bases de nuestro estudio. No basta, pues, dar unos nombres a las lesio-

nes observadas, sino que es preciso detallar lo que entendemos por tal lesión y sus características, así como exponer nuestro modo de proceder hasta llegar al diagnóstico definitivo de tales lesiones del cuello uterino.

*Sistemática exploratoria*

Está fuera de toda duda que los mejores resultados se obtienen mediante la exploración sistemática de todas las pacientes que sobrepasan cierta edad límite. Nosotros hemos hecho una exploración rutinaria a las enfermas que tenían más de 30 años, pero fueron asimismo estudiadas aquellas pacientes que sin alcanzar este límite de edad presentaban alguna alteración patológica del cuello uterino. Esto explica el hecho de que en nuestra serie haya bastantes pacientes por debajo de esta edad.

Señalemos también que nuestro primer material —menos importante en número— procede de una clínica donde sólo se sometían a las exploraciones que a continuación detallaremos, aquellas pacientes que eran seleccionadas por su patología cervical o aquellas otras sometidas sis-



temáticamente a exploraciones preoperatorias.

La sistemática seguida rutinariamente consiste en el examen colposcópico del cuello uterino y la toma citológica exoendocervical en un porta. Del resultado de estas exploraciones dependerá la conducta a seguir en cada caso.

El *examen colposcópico* se efectúa siguiendo la metodología señalada por MATEU-ARAGONÉS (1966):

1.º examen macroscópico, destinado a valorar las condiciones del cuello del útero, que suele completarse con el estudio del contenido vaginal;

2.º examen directo sin preparación, que se completa mediante la visión con luz verde para mejor visualización de los vasos y apreciar en toda su riqueza el dibujo vascular;

3.º examen tras pincelación con ácido acético al 4 por 100, preparación absolutamente necesaria, pues no sólo elimina el moco que recubre la superficie exocervical, sino que contribuye a precisar y realzar las imágenes colposcópicas;

4.º prueba de Schiller —no rutinaria— que puede poner en evidencia la existencia de ciertas áreas yodonegativas y ayuda al diagnóstico diferencial entre ciertas displasias y las colpitis;

5.º toma fotográfica o anotación gráfica de las lesiones, según los esquemas universalmente aceptados.

La *toma citológica* se practica me-

dianete rascado exo y endocervical, haciendo la extensión en un mismo porta. Solemos practicar los frotis antes de la pincelación con ácido acético, aunque si posteriormente la colposcopia ampliada descubre zonas más sospechosas practicamos un nuevo frotis dirigido por los resultados de esta exploración. El examen citológico se efectúa después de fijación en alcohol isopropílico acidificado y de tinción mediante la técnica de Harris-Shorr modificada (MATEU-ARAGONÉS, 1963).

El resultado de estas exploraciones marca la pauta a seguir en cada caso. Como norma general podemos decir que si dichos exámenes resultan negativos en el sentido de hallazgos sospechosos, consideramos que dicho caso puede considerarse como lesión benigna, sin significación ulterior, aunque ello no presupone que estas pacientes deben ser descuidadas, puesto que muchas de ellas serán tributarias de alguna terapéutica. Cuando alguna de las exploraciones practicadas es positiva, es decir, cuando se demuestra la existencia de una imagen colposcópica atípica o se observa un cuadro citológico sospechoso de malignidad, sometemos el caso a observación bajo las condiciones que seguidamente vamos a exponer. Y cuando ambas exploraciones demuestran la existencia de imágenes sospechosas o cuadros positivos en cuanto a malignidad, procedemos a practicar una biopsia de la lesión.

En los casos en que una de las

exploraciones es normal mientras que la otra permite descubrir alguna alteración sospechosa, casos que sometemos a observación «armada», atemperamos nuestra conducta a lo siguiente: instituir un tratamiento local y repetir de nuevo los exámenes al finalizar aquél. Si estos exámenes no demuestran ya ninguna anormalidad, catalogamos el caso como definitivamente benigno, pero si persiste alguna alteración sospechosa procedemos a practicar una biopsia o, en ciertos casos, una amputación de cuello.

Nosotros practicamos siempre biopsia dirigida, única o múltiple, con pinza de Schubert, pues creemos que hecha bajo control colposcópico permite obtener datos correctos en un porcentaje de casos similar a la conización: SILBER y WOODRUF (1966) refieren una exactitud del 94,06 %; BATTAGLIA y MORRESI (1967) del 90,4 %; CHRISTOPHERSON y GRAY (1967) del 86,14 %. Por otra parte, siempre que el estudio histopatológico demuestra la existencia de una lesión atípica severa, practicamos una amputación de cuello —o una histerectomía, según los casos— y estudio cuidadoso de la pieza operatoria.

Aunque con las conizaciones los fallos sean, tal vez, menos frecuentes (4 % para VILLASANTA y DURKAN, 1966; 1 % para ANDERSON y LINTON, 1967) tampoco esta técnica está exenta de errores y, en cambio, son relativamente frecuentes las complicaciones, debiéndose recurrir en mu-

chas ocasiones a poner puntos para lograr la hemostasia (SCHIFFER, GREENE y POMERANCE, 1965).

Por último, se ha citado repetidamente la persistencia de carcinoma residual tras la conización del cuello (MAISEL y cols., 1963; KAUFMAN, JOHNSON y SPJUT, 1967), así como de atipias histológicas: en el cuidadoso estudio de THOMPSON y DULANEY (1967) persistían imágenes de carcinoma in situ en un 30 % de los casos, y atípicas marcadas en otro 30 %.

#### *Criterio histopatológico*

Las lesiones atípicas del epitelio cervical suelen ser designadas con el nombre de displasias o, en su grado más acusado, de carcinoma in situ o preinvasor. Pero la definición de estas lesiones queda algo confusa, pues mientras el término displasia significa para algunos un proceso benigno sin tendencia a la progresión hacia la malignidad, para otros se trata ya de una neoplasia cervical temprana.

Nosotros entendemos por «displasia» aquellos trastornos del epitelio cervical caracterizados fundamentalmente por un trastorno de la maduración celular, asociados en mayor o menor grado a alteraciones de la estratificación y de la diferenciación celular. Y por «carcinoma in situ» toda lesión neoplásica maligna del cuello uterino sin invasión del tejido conectivo subepitelial.

Las displasias se acompañan en

gran número de casos de fenómenos de hiper o paraqueratosis, pero ello no significa en modo alguno que la simple presencia de estas alteraciones aisladamente suponga la existencia de una displasia. Insistimos en ello por cuanto nosotros no aceptamos la existencia de las llamadas «displasias superficiales leves»; a estas alteraciones las designamos con el nombre de *distrofia*, aunque admitimos ya de antemano que no es un término libre de objeciones (TRILLA-SÁNCHEZ y MATEU-ARAGONÉS, 1968).

Siguiendo las normas de la F.I.G.O., adoptadas en el Congreso de Viena (1961), suelen distinguirse *tres grados de displasia*, en relación al espesor alcanzado por la zona alterada y a la intensidad de las alteraciones celulares.

#### 1. Displasia leve, grado I:

Constituye el grado más benigno de estas alteraciones, limitándose los trastornos a la parte profunda del epitelio. Se caracteriza por:

- a) diferenciación normal o sólo ligeramente retardada;
- b) estratificación normal;
- c) trastornos de la maduración: maduración citoplásmica retardada (forma celular redondeada, tamaño celular algo mayor, ausencia de glucógeno, basofilia) y maduración nuclear normal (forma ligeramente irregular, núcleos voluminosos, cromatina gruesa y ligera hiperchromasia).

#### 2. Displasia moderada, grado II:

Las alteraciones quedan limitadas

a la mitad profunda del epitelio, caracterizándose por:

- a) diferenciación retardada, no destacándose la formación de puentes intercelulares;
- b) trastornos de la maduración, conservando las células caracteres de inmadurez, con aspecto de empalizada, y anomalías nucleares marcadas, con mitosis típicas.

#### 3. Displasia grave o severa, grado III:

Las alteraciones histológicas afectan a la casi totalidad de la capa epitelial, y los cambios antes mencionados son patentes:

- a) ausencia completa o casi completa de diferenciación;
- b) estratificación muy tardía o ausente;
- c) trastornos de la maduración muy acusados: células ovaladas o fusiformes con escaso citoplasma, núcleos voluminosos e irregulares, pérdida de la polaridad (excepto en las capas más externas), hiperchromasia y frecuentes mitosis, incluso anormales.

La distinción entre estas displasias severas y el carcinoma preinvasor no siempre resulta fácil. Las características definidoras del *carcinoma in situ* son:

- 1.º estratificación ausente o muy tardía, con sólo inicio de ella en la superficie epitelial;
- 2.º ausencia total de diferenciación;
- 3.º marcadas anomalías celulares:
- a) anaplasia: irregularidad de

forma y tamaño, aunque con frecuencia todas las células guardan un cierto parecido; basofilia y disminución del citoplasma, resultando los límites celulares difíciles de evidenciar; desaparición de la carga glucogénica; aumento de la relación núcleo citoplasma.

b) atípicas nucleares: aumento de la cromatina y distribución irregular de la misma; gigantismo nuclear o multinucleación; anomalías nucleolares.

c) anomalías de proliferación, cuantitativas: mitosis en número excesivo; y cualitativas: mitosis atípicas, anomalías de posición de los cromosomas, posibilidad de poliploidía.

4.º la membrana basal está respetada, aunque el carcinoma puede extenderse al interior de los tubos glandulares, que respeta y rellena.

Pero hay que reconocer que, pese a todo, resulta a veces prácticamen-

te imposible diferenciar entre una displasia severa, grado III y un carcinoma in situ. Por ello nosotros solemos simplificar la clasificación de las displasias en: «regulares», incluyendo las leves y moderadas, o sea los grados I y II, e «irregulares», que corresponden a las displasias graves o severas, grado III. Este último grupo puede asimilarse en muchas ocasiones, por su evolución y trascendencia, al carcinoma in situ.

Esta posición nuestra —que es la seguida por muchos autores franceses— puede asimilarse a la recientemente adoptada por COPPLESON y REID (1967), quienes clasifican las lesiones displásicas en dos grandes grupos:

a) «displasia minor», superponible al epitelio anormal de Glatthaar y a la hiperplasia de células basales de Galvin y Te Linde;

b) «displasia mayor», representada por la hiperplasia basal asociada con alteraciones displásicas.

## CAPITULO III

## ESTUDIO CLINICO-HISTOLOGICO

*Material estadístico*

El material que hemos recopilado, y sobre el que se basa nuestro estudio, procede de dos Servicios distintos, por lo que entre uno y otro grupos existen algunas particularidades dignas de ser señaladas. El primer material procede de la II Cátedra de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de Barcelona y comprende algo menos de la tercera parte del total. El segundo grupo de pacientes procede del Servicio de Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital Femenino en la Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social de esta ciudad.

Hemos estudiado un total de 6152 *cuellos*, entre los que hemos encontrado un total de 56 displasias cervicales, lo que supone —bajo el criterio estricto que hemos expuesto— un 0,91 % de todos los casos revisados, y 9 carcinomas preclínicos (incluyendo carcinomas *in situ* y microcarcinomas) lo que significa un 0,14 %.

Entre las displasias, solamente 4 casos han sido etiquetados de formas severas o grado III, lo que significa únicamente un 0,06 %. Señalamos asimismo que en este mismo

material se han descubierto 40 carcinomas ya invasores, pero que fueron descubiertos gracias a la exploración sistemática, pues no presentaban ninguna sintomatología clínica evidente.

El estudio comparativo de los casos pertenecientes a uno y otro de los Servicios mencionados permite apreciar un mayor porcentaje de lesiones atípicas, de displasias y de carcinomas, preclínicos e invasivos, entre las enfermas vistas en el Hospital Clínico (tabla II), que entre las pacientes procedentes del Servicio de Diagnóstico Precoz del Cáncer (tabla III). Ello es debido simplemente al hecho de que en la primera de las citadas clínicas se exploraban selectivamente aquellas pacientes que presentaban alguna alteración macroscópica del cuello uterino y las sometidas a exámenes pre-operatorios, mientras que en la segunda hacemos revisiones sistemáticas a todas las pacientes que acuden a las consultas o a revisión postparto/postaborto que sobrepasan los 30 años.

La distribución de las pacientes, según la edad, es muy variable, siendo las edades promedio de 36,7 años para las lesiones que calificamos co-

mo distrofias, de 32,6 años para las displasias cervicales, de 42,3 años para los carcinomas preclínicos, y de 53,8 años para los carcinomas invasivos. Señalemos, sin embargo, que las oscilaciones dentro de cada grupo son muy amplias. Insistiremos más adelante sobre la posible significación estadística que representan estas diferencias de edades.

También la clasificación de nuestro material, según se trate de pacientes ginecológicas u obstétricas, permite evidenciar algunos datos de interés, que comentaremos con mayor extensión en un capítulo especial. Digamos solamente ahora que, en nuestro material, el número total de casos es muy superior en el primer caso (tabla V), como corresponde al hecho de ser mucho mayor el número de pacientes ginecológicas exploradas; y que la edad media de los casos obstétricos es menor (tabla VI), lo que no es más que la traducción de lo que ocurre en los universos obstétrico y ginecológico respectivamente.

#### *Crítica y comentarios*

El examen detenido de los datos estadísticos expuestos nos lleva a hacer ciertos comentarios acerca del problema que nos ocupa, comentarios destinados a valorar mejor la significación e importancia de estas lesiones del cuello uterino.

Queremos señalar, en primer lugar, la frecuencia de estas lesiones. Y para su mejor valoración creemos que es preciso indicar no sólo la

frecuencia global de ellas, sino también precisar el porcentaje de atipias colposcópicas y el número absoluto o porcentual de biopsias que se han practicado. Así vemos que, en nuestro material las displasias cervicales representan el 0,91 % de los cuellos estudiados, el 11,47 % de las atipias colposcópicas y el 15,09 % de los casos biopsiados. Y los carcinomas preclínicos representan sólo un 0,14 % del total, un 1,84 % de las atipias colposcópicas y un 2,42 % de los casos biopsiados (tabla VII).

Parece, de primera impresión, que es muy bajo el porcentaje de carcinomas preclínicos descubiertos en nuestra serie pues, especialmente entre los autores norteamericanos, se han citado frecuencias mucho más elevadas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la incidencia del carcinoma in situ es muy ampliamente variable según los autores y según las clínicas, lo que depende fundamentalmente de la variabilidad del criterio histológico y de la distinta metódica seguida para llegar a su diagnóstico. Y si por otra parte, tomamos sólo en consideración las estadísticas más numerosas —algunas recogen hasta más de cien mil pacientes— vemos que la frecuencia real oscila entre 0,15-0,58 %; esto concuerda mejor con la cifra hallada por nosotros.

#### *Frecuencias:*

0,15 %	SCAPIER, DAY y DUFFEE, 1952
0,36 %	ERICKSON y cols. 1956
0,39 %	NIEBURGS y cols. 1957
0,40 %	STERN, 1959
0,58 %	CARTER y cols. 1956.

Otro punto interesante que merece ser comentado es el de la *edad* promedio en que se presentan estas lesiones. Suele estar generalmente aceptado que las displasias cervicales aparecen entre los 30-35 años, mientras que el carcinoma in situ lo hace entre los 35-40 ó 45, y el carcinoma invasor hacia los 45-50. En nuestro material las respectivas edades medias han sido 32,6 para las displasias, 42,3 para los carcinomas preclínicos, y 53,8 para los carcinomas invasivos. En líneas generales puede aceptarse que las lesiones precancerosas o pre-invasoras predominan antes de los 45 años, mientras que el carcinoma invasivo domina por encima de este límite.

Estas afirmaciones parecen ser universalmente válidas, pues las cifras aportadas por CARTER y cols. (1956) en Estados Unidos y las halladas por PETERSEN (1956) en Dinamarca son muy similares. Y el progresivo aumento de la edad media de las pacientes en las diferentes fases evolutivas del carcinoma pre-invasivo queda muy de manifiesto en el diagrama de WHEELER y HERTIG (1955) que abarca desde la lesión más precoz hasta las fases más avanzadas del carcinoma con invasión y metástasis.

Resulta interesante conocer la valoración estadística de las edades promedio de estas pacientes. Debido al amplio rango de cada una de las series —lo que es especialmente marcado en el capítulo de las distrofias— es también amplia la disper-

sión de los casos. Sin embargo, el cálculo de la desviación standard y la prueba «t de Student» para muestras pequeñas, determina que el estudio estadístico de la tabla de edades nos indique que la diferencia de las medias es «probablemente significativa» en la comparación entre distrofias y displasias, y es «altamente significativa» en la comparación entre displasias y carcinomas preclínicos, así como entre éstos y los carcinomas invasivos.

Es lógico que así suceda por cuanto, como ya hemos comentado anteriormente, suele aceptarse que las displasias pueden significar la fase inicial —dentro de los «campos neoplásicos potenciales» de WILLIS (1953)— de una lesión capaz de progresar hacia carcinoma in situ o invasor (REAGAN y PATTEN, 1962; RICHART, 1964). En cambio, no parece tan fácil de explicar el hecho de que las displasias aparezcan por término medio en una edad más temprana que las lesiones meramente distróficas; posiblemente la justificación de esta observación sea el hecho de descubrir, con cierta frecuencia, fenómenos de para o hiperqueratosis en los cuellos prolapsados de mujeres viejas.

Las edades extremas para cada una de las lesiones han sido, en nuestro material, las siguientes:

distrofias = 18, 19, 67, 70 años;  
displasias = 17, 18, 47, 51 años;  
carcinoma in situ = 29, 51 años;  
microcarcinoma = 32, 57 años.

Aunque no está incluido en estas series, por pertenecer a material privado, queremos señalar que hemos visto un carcinoma in situ del cuello uterino —lesión comprobada por el estudio seriado de la pieza operatoria— en una paciente post-menopáusica de 68 años.

Reviste cierto interés estudiar la *extensión* y la *localización* de estas lesiones potencialmente precancerosas. Del examen de nuestro material podemos deducir que la extensión de las lesiones es muy variable, aunque podemos señalar que las lesiones más severas suelen encontrarse en los casos en que la extensión es mayor; en los casos, bastante numerosos, en que las lesiones tenían poca extensión, no hemos encontrado ni displasias irregulares ni carcinomas preclínicos (tabla VIII).

En cuanto a la localización, hemos de señalar que estas lesiones suelen ser menos frecuentes en labio posterior, predominando en labio anterior cuando son de poca extensión o abarcando ambos labios cuando la extensión es mayor. Sin embargo, las formas severas pueden asentar en cualquier punto, si bien suelen abarcar ambos labios, de acuerdo con lo que acabamos de señalar de su mayor extensión en estos casos. Y aunque en ocasiones pueden propagarse al conducto cervical, solamente hemos observado dicha localización —como hallazgo único— en 3 casos (4, 6 % del total) y siempre en displasias regulares.

Para su mejor comprensión esquemizamos todos estos datos en los gráficos de la fig. 3.

Finalmente, creemos interesante conocer la evolución de las displasias irregulares, grado III. El estudio de la pieza operatoria nos ha llevado al diagnóstico de 2 carcinomas in situ (tabla IX). En otro caso, el estudio seriado del cuello no permitió descubrir sino una displasia regular, de grado moderado; posible mente este hecho pueda explicarse por haberse extirpado la zona displásica irregular con ocasión de la biopsia practicada inicialmente.

El caso restante era una embarazada que, pese a las gestiones realizadas, no ha vuelto por la consulta.

#### *Lesiones gravídicas*

Está universalmente aceptado que el embarazo origina modificaciones específicas en el epitelio cervical (FLUHMAN, 1948; EPPERSON y cols., 1951; CARROW y GREENE, 1951; NESBITT y HELLMANN, 1952; HAMPERL, KAUFMAN y OBER, 1954; MEINRENKEN, 1956), cuyo interés radica en su posible confusión con el carcinoma in situ y cuya significación todavía se discute. Hace unos años MATEU, USANDIZAGA y ESTEBA (1960) estudiaron detenidamente estas modificaciones en 130 gestantes, encontrando como hallazgos más sobresalientes:

- 1.º gran frecuencia de las erosiones verdaderas, así como de las hiperplasias epiteliales;
- 2.º alta frecuencia de los cuadros de hiperplasia glandular;
- 3.º casi constante infiltración inflamatoria del estroma.



En nuestro material hemos encontrado 16 lesiones displásicas y 2 carcinomas preclínicos en pacientes obstétricas. Sorprende, tal vez, el porcentaje más elevado de displasias en estas pacientes. En cambio los porcentajes de imágenes colposcópicas atípicas, de distrofias y de carcinomas preclínicos son sensiblemente iguales (tabla X).

Hemos señalado anteriormente que también existen marcadas diferencias entre los porcentajes de lesiones displásicas en relación al número de atipias colposcópicas y al número total de biopsias. Pero el estudio estadístico de su significación nos lleva a las siguientes conclusiones:

1.º la diferencia en el porcentaje global de displasias ofrece un  $P=0,19$  que no es significativa;

2.º la diferencia en cuanto al número de cuadros colposcópicamente atípicos ofrece una  $P=0,11$ , lo que tampoco es significativo.

Es decir, que la diferencia de por-

centajes observada puede ser debida al azar en 1 de cada 5 y 1 de cada 10 casos, respectivamente. Por lo tanto debemos admitir que si bien los cuellos de gestantes presentan ciertas modificaciones características del estado grávido-puerperal, estas modificaciones *no conducen a lesiones anatomopatológicas importantes en un porcentaje estadísticamente significativo*.

Por ello, aunque la gran actividad celular del embarazo pueda determinar la aparición de imágenes fáciles de confundir con el carcinoma in situ (USANDIZAGA, MATEU y ESTEBA, 1961) debemos aceptar que la significación de las lesiones observadas durante el embarazo es la misma que fuera de este estado (PECKHAM y cols. 1954; HAMPERL, KAUFMAN y OBER, 1954; GREENE y PECKHAM, 1958; RUTLEDGE, CHRISTOPHERSON y PARKER, 1962). Dejemos constancia, sin embargo, de que la discusión sigue todavía abierta en este problema.

<i>LESION</i>	<i>n.º</i>	<i>%</i>
distrofias	53	0,86
displasias	56	0,91
regulares	52	0,85
irregulares	4	0,06
ca. in situ	5	0,08
microcarcinomas	4	0,06
ca. invasivos	40	0,63

— cuellos estudiados: 6.152

— atipias colposcópicas:

488 = 7,93 %

Tabla I. — MATERIAL ESTADISTICO

<i>LESION</i>	<i>n. °</i>	<i>% t.</i>	<i>% at.</i>	<i>% bp.</i>	<i>edad</i>
distrofias	27	1,45	12,85	15,88	40,6
displasias	20	1,07	9,52	11,76	32,8
regulares	18	0,96	8,57	10,59	—
irregulares	2	0,11	0,95	1,17	—
ca. in situ	3	0,16	1,46	1,76	39,3
microcarcin.	3	0,16	1,46	1,76	
ca. invasiv.	20	1,07	9,52	11,76	47,8

- exploración selectiva: 1.858 casos
- 210 atipias colposcópicas: 11,34 %
- 170 biopsias de cuello: 9,14 %

Tabla II. — CASUISTICA DEL HOSPITAL CLINICO  
II CATEDRA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

<i>LESION</i>	<i>n. °</i>	<i>% t.</i>	<i>% at.</i>	<i>% bp.</i>	<i>edad</i>
distrofias	26	0,59	9,35	12,93	33,7
displasias	36	0,83	12,94	17,79	32,4
regulares	34	0,79	12,23	16,81	—
irregulares	2	0,04	0,71	0,98	—
ca. in situ	2	0,04	0,71	0,98	48,3
microcarcin.	1	0,02	0,36	0,49	
ca. invasiv.	20	0,46	7,19	9,95	54,2

- revisión sistemática: 4.294 casos
- 278 atipias colposcópicas: 6,47 %
- 201 biopsias de cuello: 4,68 %

Tabla III. — CASUISTICA DE LA CIUDAD SANITARIA:  
SERVICIO DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER

<i>LESION</i>	— 30	31/40	41/50	51 +	?	<i>pr.</i>
distrofias	13	19	8	7	7	36,7
displasias	22	21	6	3	4	32,6
ca. preclín.	1	3	3	2	—	42,3
ca. invasiv.	0	7	14	17	2	53,8

Tabla IV. — DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN EDAD

<i>LESION</i>	<i>n.º</i>	<i>%</i>	<i>edad</i>
distrofias	42	0,87	37,8
displasias	40	0,83	35,5
regulares	37	0,77	—
irregulares	3	0,06	—
ca. in situ	4	0,08	44,8
microcarcin.	3	0,06	
ca. invasivos	40	0,83	53,8

— 385 atipias colposcópicas

— 300 biopsias de cuello

Tabla V. — CASOS GINECOLOGICOS

<i>LESION</i>	<i>n.º</i>	<i>%</i>	<i>edad</i>
distrofias	11	0,82	28,3
displasias	16	1,19	26,1
regulares	15	1,12	—
irregulares	1	0,07	—
ca. in situ	1	0,07	33,5
microcarcin,	1	0,07	

— 103 atipias colposcópicas  
— 71 biopsias de cuello

Tabla VI. — CASOS OBSTETRICOS

<i>LESION</i>	<i>% t.</i>	<i>% at.</i>	<i>% bp.</i>
distrofias	0,86	10,86	14,29
displasias	0,91	11,47	15,09
preclínicos	0,14	1,84	2,42

Tabla VII. — PORCENTAJES ABSOLUTOS Y RELATIVOS DE LAS LESIONES

LESION	extensión			localización			
	±	++	+++	A	P	T	E
displasia leve	14	13	15	19	5	13	2
displ. moderada	3	4	3	2	2	5	1
displ. irregular	0	1	3	1	0	3	0
ca. in situ	0	3	2	1	3	1	0
microcarcinoma	0	1	3	1	1	2	0

— no consta la localización en 3 casos

Tabla VIII.— EXTENSION Y LOCALIZACION DE LAS LESIONES

caso	tratamiento	pieza	evolución
T.S.F.	histerectomia	ca. in situ	granul. benign.
M.N.L.	=embarazada	?	?
R.R.G.	amputación c.	d. moderada	—
B.Q.A.	amputación c.	ca. in situ	histerectomia

Tabla IX.— EVOLUCION DE LAS DISPLASIAS SEVERAS

Casos	totales		obstetr.		ginecol.	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%
cuellos	6.152	—	1.345	—	4.807	—
colp. atíp.	488	7,93	103	7,66	385	8,01
distrofias	53	0,86	11	0,82	42	0,87
displasias	56	0,91	16	1,19	40	0,83
preclínicos	9	0,14	2	0,14	7	0,14

Tabla X.— COMPARACION ENTRE EL MATERIAL OBSTETRICO Y GINECOLOGICO

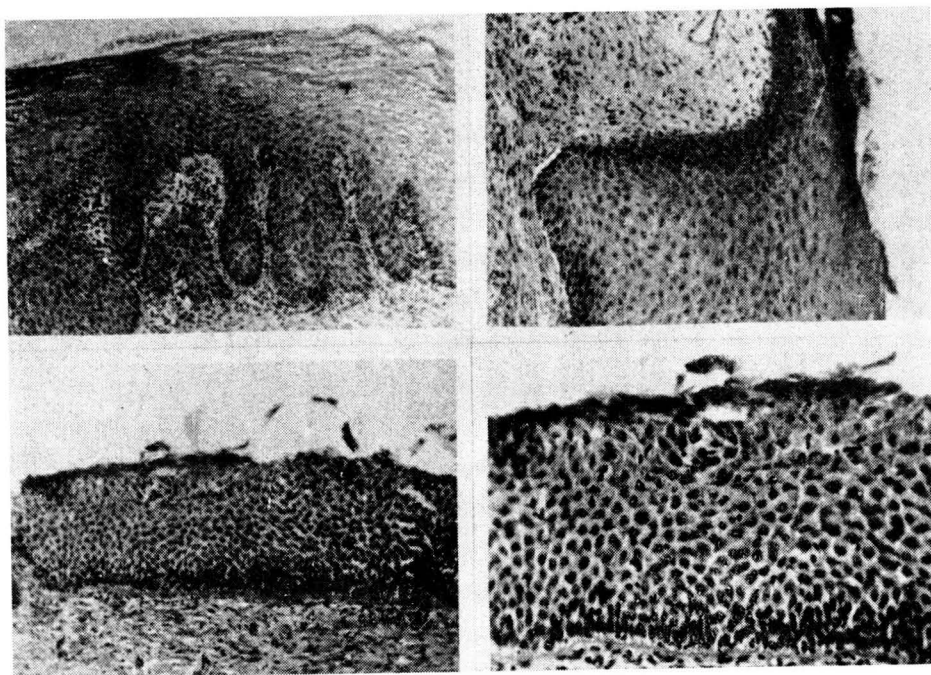


Fig. 5. — Displasia leve, regular (se aprecia una neta línea de Schiller)

Fig. 6. — Displasia moderada, regular (marcado trastorno de la maduración)

Fig. 7. — Displasia severa, irregular (pequeño aumento)

Fig. 8. — Preparación anterior a mayor aumento

NOTA: Se publica, tan sólo, parte de la iconografía que figura en el trabajo.

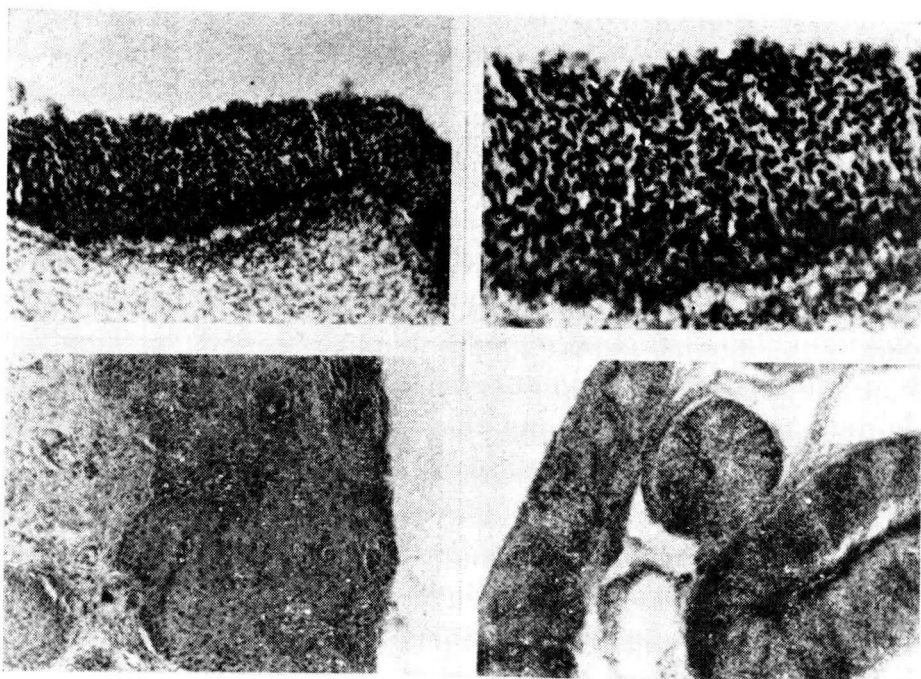


Fig. 9.— Imagen de carcinoma in situ (pequeño aumento)

Fig. 10.— Preparación anterior a mayor aumento

Fig. 11.— Displasia gravídica regular, con nidos epiteliales en estroma y paraqueratosis

Fig. 12.— Microcarcinoma y embarazo: zona carcinomatosa con relleno glandular



## CAPITULO IV

## ESTUDIO COLPOSCOPICO

*Imágenes colposcópicas*

Nadie duda ya actualmente del valor real de la colposcopia, exploración que permite el descubrimiento de muchas lesiones cervicales que pasarían inadvertidas al simple examen visual. Pero existen, desde el punto de vista colposcópico, ciertas imágenes atípicas cuya correlación histológica es muy diversa, pues pueden corresponder bien a lesiones benignas de tipo regenerativo, bien a epitelios atípicos o a carcinomas incipientes. El aspecto variable de estas imágenes está íntimamente relacionado con el grado de paraqueratosis superficial, así como con la intensidad de la hiperplasia basal.

La benignidad histológica de estas lesiones colposcópicamente atípicas queda reflejada por ciertos caracteres, como el contorno neto de las imágenes, la blancura discreta, el aislamiento en pleno tejido sano. Muchas veces no son sino manchas blanquecinas u opalescentes nacidas, por así decirlo, durante la pinelación con el ácido acético. Pero existen también ciertos aspectos particularmente inquietantes, tales como el neto relieve de las lesiones, la anarquía del dibujo vascular, la apa-

rición de hemorragias al contacto. Por ello GANSE (1963) dice que ciertas imágenes corresponden a una mucosa simplemente atípica: leucoplasia, base, mosaico, zonas yodo negativas; mientras que otras son la traducción de una mucosa con epitelio altamente atípico: leucoplasia en placas, mosaico cornificado o en relieve, mosaico bizarro o desigual, base papilar, imágenes exofíticas. Estas zonas leucoqueratósicas han perdido su exacta delimitación y son más extensas, existiendo entre ellas y el epitelio normal una zona de transformación atípica (HOLTORFF, 1960; MESTWERDT y WESPI, 1961; KERN, 1964) o una zona roja con vascularización acentuada o irregular.

El inicio de la transformación carcinomatosa se traduce por la aparición de caracteres alarmantes, tales como la presencia de zonas ulceradas, de mamelones proliferantes o con vascularización anárquica y de espesor irregular, la persistencia de imágenes leucoqueratósicas en la periferia. Es especialmente importante la valoración del dibujo vascular, concediendo KOLSTAD (1964) gran importancia a la distancia relativa entre las asas capilares, pues cree que

hay una definida correlación entre la amplitud de esta distancia y la atipia celular. MATEU - ARAGONÉS (1964) concede también gran importancia a la imagen vascular en cuanto a su distribución, aspecto y calibre (fig. 13).

Existen, por último, otras imágenes que orientan ya definidamente hacia la malignidad: mamelones irregulares, nódulos friables, vasos atípicos, hemorragias al menor contacto, zonas de necrosis (MATEU-ARAGONÉS, 1965). RUBINSTEIN (1965), sugiere una más exacta mensuración y valoración del grado colposcópico de proliferación del epitelio escamoso del cérvix, pues la casi totalidad de lesiones displásicas y todos los carcinomas preinvasivos fueron descubiertos en los casos que califica de «grado II o proliferación de alto grado».

Ciertos estados pueden, sin embargo, enmascarar las verdaderas imágenes. Así, por ejemplo, los estados inflamatorios de cualquier origen pueden dar lugar a un gran aumento de la vascularización con fáciles hemorragias por contacto, y a proliferaciones sospechosas. Igualmente el embarazo provoca una exuberancia de las lesiones que viene agravada por el particular estado de edema o «suculencia», característico de la gravidez (MATEU-ARAGONÉS y USANDIZAGA, 1961).

#### *Casística*

Nuestro material procede del total de 6152 exploraciones del cuello ute-

rino practicadas en pacientes pertenecientes a la II Cátedra de Obstetricia y Ginecología —donde trabajábamos antes— y del Servicio de Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital Femenino de la Seguridad Social. Recordemos que el número total de lesiones descubiertas ha sido de: 53 distrofias,

56 displasias,

5 carcinomas in situ,

4 microcarcinomas;

lesiones cuyos porcentajes vienen expuestos en la tabla XI.

El estudio comparativo de los casos pertenecientes a uno y otro de los citados servicios permite apreciar un mayor porcentaje de imágenes colposcópicas atípicas en las enfermas procedentes del Hospital Clínico: 11,34 % frente a 6,47 % en la Seguridad Social. Ello es debido a que en el primero de los casos se hacía una exploración selectiva, mientras que en el Servicio de Diagnóstico Precoz del Cáncer hacemos ahora revisiones sistemáticas. Por ello son también distintos los porcentajes relativos de las distintas lesiones (tabla XII).

Hemos señalado en el capítulo anterior que la distribución de estas pacientes, según la edad, es muy amplia, apreciándose grandes oscilaciones en todos los grupos de lesiones. Es asimismo variable la distribución por edades de las imágenes colposcópicas atípicas (tabla XIII), aunque la mayoría de los casos caen dentro de la edad genital activa de la vida de la mujer.

Las imágenes colposcópicas correspondientes a los casos con lesiones histológicas atípicas o malignas del epitelio cervical han sido muy diversas, aunque puede apreciarse un predominio de las imágenes leucoqueratósicas. Es importante también el número de pacientes que presentaron cuadros de vascularización irregular o atípica, los llamados tipo IV y V (tabla XIV).

### Comentarios

Los datos expuestos nos sugieren algunos comentarios destinados a valorar de manera más cuidadosa la significación de los fríos datos estadísticos. Creemos interesante, en primer lugar, señalar el porcentaje absoluto y relativo de estas lesiones, en cuanto al total de los casos y en cuanto al número de imágenes colposcópicas atípicas. Así podemos apreciar que las displasias significan en nuestro material el 0,91 % del total y el 11,47 % de las colposcopias sospechosas. Y los carcinomas preclínicos el 0,14 % y el 1,84 %, respectivamente. Cifras todas ellas que magnifican el valor de la exploración colposcópica sistemática.

Se ha discutido mucho acerca del valor de esta metodología, por cuanto no sería capaz de descubrir las lesiones intracervicales. Nosotros creemos que esta objeción tiene poco peso y en modo alguno puede justificar el abandono de la exploración colposcópica. En primer lugar, porque en la gran mayoría de los casos

—podríamos decir que prácticamente en todas las múltiples— la parte baja del conducto cervical es visible al colposcopio. Y en segundo término porque, aunque el carcinoma se desarrolle en el canal cervical, los estudios histopatológicos (FOOTE y STEWART, 1948; PRZYBORA y PLUTOWA, 1959; FANGER y MURPHY, 1960) han demostrado que es extraordinariamente raro que el carcinoma, aún in situ, no se extienda a la parte baja y se haga visible.

El estudio de la tabla de edades nos indica que así como la distribución porcentual de las lesiones distróficas es muy irregular, la correspondiente a las displasias guarda una cierta relación con la gráfica de la distribución por edades de las imágenes colposcópicas atípicas. Señalemos que la edad promedio de las pacientes con estas imágenes es de 34,5 años.

La frecuencia con que hemos encontrado estos cuadros colposcópicos sospechosos es muy dispar según la metodología seguida, es decir, según la exploración sea selectiva o sistemática: 11,34 % en el primer caso, 6,47 % en el segundo. Por ello es también dispar la frecuencia de carcinomas preclínicos —2,92 y 1,07 por ciento, respectivamente, en cuanto a las imágenes colposcópicas— y de carcinomas invasivos pero sin sintomatología clínica evidente —9,52 y 7,19 %, respectivamente—. Todos estos datos, con mayor detalle, están recopilados en la tabla XII.

El examen detenido de las imágenes

nes colposcópicas encontradas en nuestros casos merece también algunos comentarios. Parece notarse una evidente discordancia entre el porcentaje de imágenes atípicas y el pequeño número de alteraciones displásicas del cuello uterino y de carcinomas preclínicos. Sin embargo, creemos que ello es debido únicamente al hecho, sobradamente conocido, de que las imágenes colposcópicas atípicas pueden tener una muy diversa traducción histológica. Una observación semejante hacen LAGRUTTA, LAGUENS y QUIJANO (1966) que entre las colposcopias sospechosas —que representan un 17,2 % en su material— encuentran un 53,8 % de hiperplasias epiteliales y sólo un 7,2 por ciento de carcinomas, entre in situ e invasivos.

Por otra parte, aunque en términos generales hay un marcado predominio de las lesiones leucoqueratóticas, aisladas o asociadas, es digno de tener en cuenta el hecho de que entre las lesiones histológicas más atípicas, displasias severas y carcinomas preclínicos, son raras las leucoqueratosis. GRISMONDI (1967) encuentra una incidencia de leucoplasias del 12,4 % como lesión aislada, y del 62,4 % asociada a otros cuadros; la traducción histológica de estos casos ha sido: displasias irregulares en 4,1 %, carcinoma in situ en 1,5 % y carcinoma invasivo en 1,6 %. Nosotros no hemos visto ninguna leucoplasia aislada que haya correspondido a una lesión maligna.

En nuestro material, el hallazgo colposcópico más frecuente en los casos de epitelios altamente atípicos ha sido el de las zonas de transformación atípica, sea como lesión única sea como lesión aislada. Ello está en relación con el hecho ya conocido y repetidamente señalado (MATEU-ARAGONÉS, 1961) de que revisten mayor importancia desde el punto de vista anatomopatológico aquellas imágenes colposcópicas mal definidas que corresponden a las denominadas zonas de transformación atípica y zonas rojas, que las clásicas imágenes o matrices de Hinselmann.

Estas observaciones vienen corroboradas por diversos autores que se han ocupado del tema (GLAATHAAR y FUNCK - BRENTANO, 1954; BURGHARDT y BACAJ, 1958; RUSSO y MACCHIONI, 1961; WAGNER y FETTIG, 1961). Se ha dicho que las zonas de transformación atípicas abarcan la mitad de los epitelios atípicos y carcinomas intraepiteliales, siendo su índice de malignidad mucho mayor que el de las zonas matrices (26-211 frente a 34-410, según BURGHARDT, 1959). Una reciente revisión de MATEU-ARAGONÉS (1965) demuestra la gran importancia que revisten estos cuadros, puesto que su malignidad fue de un 15,78 % y las únicas lesiones colposcópicas aisladas, traducción de lesiones malignas fueron estas zonas de transformación atípica y zonas rojas. Nosotros podemos decir actualmente que en el 75 % de todos los carcinomas se han encontrado zonas de transformación atípi-

ca, sea como lesión única, sea como lesión asociada a otras imágenes. Para COPPLESON y REID (1967) los carcinomas preclínicos han correspondido a:

zonas de transformación atípica . . . . .	47 %
zonas yodo negativas . . . .	15 %
base de leucoplasia. . . . .	21 %
mosaico . . . . .	9 %
leucoplasia . . . . .	8 %

Asimismo, es digno de ser señalado también que en 12 ocasiones hemos encontrado imágenes vasculares irregulares, de las que 4 han correspondido a carcinomas preclínicos. Insistimos en este hecho porque las lesiones anatomopatológicas suelen revestir mayor importancia en aquellos casos en que se descu-

bren atipias vasculares. Ciertas anomalías, como las desigualdades de nivel, las variaciones de coloración del cuello, las proliferaciones papilares y mamelones irregulares son, conjuntamente con la existencia de una vascularización irregular, los hallazgos más importantes en cuanto a la sospecha de un carcinoma. Y en algunas ocasiones ha sido la atipia vascular lo único que ha llamado la atención sobre la sospecha colposcópica.

MATEU-ARAGONÉS (1964) ha presentado una clasificación original de los cuadros vasculares, en cinco tipos distintos, cuya importancia radica en que los tipos IV y V, vascularización irregular o atípica, traducen en un alto porcentaje de casos la existencia de un carcinoma.

<i>LESION</i>	<i>n.º</i>	<i>% t.</i>	<i>% cl.</i>
distrofias	53	0,86	10,86
displasias	56	0,91	11,47
regulares	52	0,85	10,65
irregulares	4	0,06	0,82
ca. preclínicos	9	0,14	1,84
ca. invasivos	40	0,63	8,19

Tabla XI. — PORCENTAJES

<i>LESION</i>	<i>Hospital Clínico</i>			<i>Seguridad Social</i>		
	<i>n.º</i>	<i>%</i>	<i>% cl.</i>	<i>n.º</i>	<i>%</i>	<i>% cl.</i>
atipias colp.	103	11,34	—	385	6,47	—
distrofias	27	1,45	12,85	26	0,59	9,35
displasias	20	1,07	9,52	36	0,83	12,94
irregulares	18	0,96	8,57	34	0,79	12,23
regulares	2	0,11	0,95	2	0,04	0,71
preclínicos	6	0,32	2,92	3	0,06	1,07
invasivos	20	1,10	9,52	20	0,46	7,19

Tabla XII. — DATOS COMPARATIVOS

<i>LESION</i>	— 20	— 25	— 30	— 35	— 40	— 45	— 50	— 55	— 60	60
atip. colp.	10	55	72	79	84	42	37	27	12	15
distrofias	2	6	4	11	8	6	2	3	0	4
displasias	2	9	10	11	11	4	3	2	0	0

faltan datos en 55 casos

Tabla XIII. — DISTRIBUCION POR EDADES

<i>LESION</i>	<i>L</i>	<i>B</i>	<i>M</i>	<i>l.</i>	<i>TA</i>	<i>ZR</i>	<i>Mx</i>	<i>v.</i>
d. leve	9	10	12	3	5	4	0	7
d. moderada	1	1	1	2	3	0	1	1
d. severa	0	0	0	1	1	1	1	0
preclínicos	0	0	1	1	3	1	3	4
total	10	11	14	7	12	6	5	12
	42				18			

Tabla XIV. — IMAGENES COLPOSCOPICAS

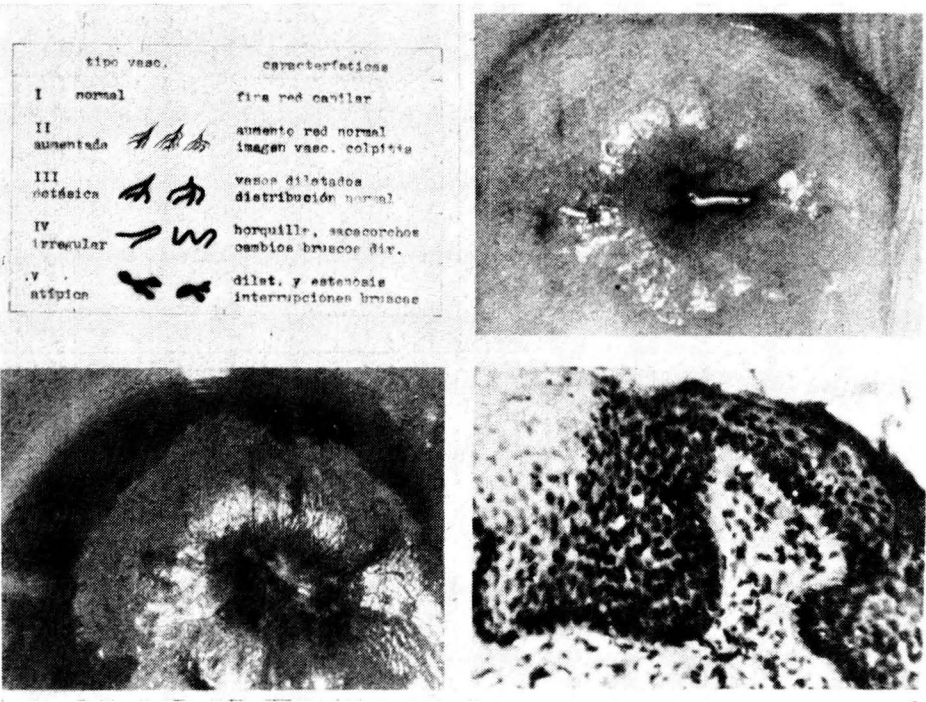


Fig. 13.— Clasificación de las imágenes vasculares. (De: Mateu-Aragón, 1965)

Fig. 14.— Extensa leucoqueratosis con imagen de base y mosaico (pincelación ácido acético)

Fig. 15.— Prueba de Schiller del mismo caso: extensa área yodo-negativa de bordes netos

Fig. 16.— Estudio histológico del caso anterior: displasia regular, leve



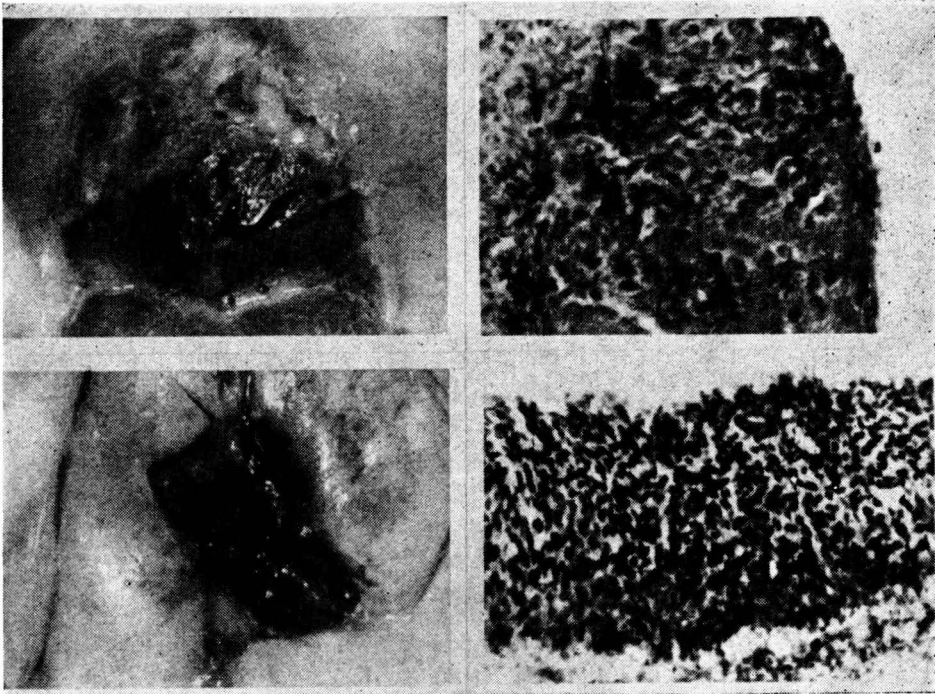


Fig. 17.— Zona de transformación atípica en labio anterior (pincelación ácido acético)

Fig. 18.— Estudio histológico del caso anterior: displasia severa, muy irregular; carcinoma in situ?

Fig. 19.— Zona de transformación atípica, de propagación intracervical (pincelación ácido acético)

Fig. 20.— Estudio histológico del caso anterior: carcinoma in situ

## CAPITULO V

## ESTUDIO CITOLOGICO

*Cuadros citológicos*

La citología exfoliativa de las lesiones atípicas del cuello uterino constituye una importante ayuda para el estudio de estas lesiones que no dejan de ser, sin embargo, un problema muy debatido en el terreno de la citología ginecológica. Puesto que la alteración fundamental de las lesiones displásicas es un trastorno de la maduración, parece lógico pensar que las células descamadas presenten pocas anormalidades. Pero si bien la mayor parte de los frotis no presentan anomalías celulares importantes, diversos autores han descrito cuadros citológicos que se ha pretendido serían característicos.

Actualmente se define la citología displásica como aquella representada por anomalías celulares, aunque sin evidencia de malignidad y caracterizada por un aumento relativo de células basales y de diferenciación anormal. Para WACHTEL (1964) y TAYLOR (1967) serían células atípicas de origen metaplásico.

Según REAGAN, HICKS y SCOTT (1955), los principales hallazgos citológicos en las displasias benignas serían: descamación preponderante

en forma de células aisladas; citoplasmas de forma poligonal o redondeada, siendo frecuente que contengan granulaciones; membrana celular muy visible, y vacuolización en un considerable número de casos; núcleos ovales con membrana nuclear bien visible, y considerables variaciones de tamaño; cromatina finamente granular, pero a menudo los núcleos son algo hiper cromáticos.

Las displasias irregulares, en cambio, se traducen citológicamente por dos tipos celulares (DE BRUX y DUPRE-FROMENT, 1960):

a) células discarióticas, de tipo basal externo o intermedio, con marcadas anomalías celulares y nucleares —núcleos hipertróficos, con bordes dentellados, cromatina irregular y frecuente halo perinuclear—;

b) células displásicas, de tipo basal o parabasal, con formas irregulares y anomalías nucleares poco características —núcleos grandes, totalmente opacificados—.

Las primeras son células con maduración muy retardada; las últimas presentan únicamente una retracción incompleta de los núcleos hiperplásicos en su nacimiento. Un grado más avanzado de estas alteraciones

es el constituido por el epitelio metaplásico activo indiferenciado inmaduro, que descama en pequeñas placas de apariencia pseudosincicial, presentando ligera anisonucleosis, discreto aumento de la relación núcleo-citoplasma, y cromatina reticulada con nucleolos prominentes.

SPJUT y FECHNER (1967) creen que citológicamente puede hacerse una clasificación de las lesiones displásicas en tres grupos:

1. displasia benigna: células intermedias y superficiales, con núcleos voluminosos y algo hipercromáticos;

2. displasia moderada: gran variedad celular, con marcada anisonucleosis e hipercromasia;

3. displasia grave: células basales y parabasales anormales, con aumento de volumen nuclear, hipercromasia, alteraciones de la cromatina y modificación del cociente núcleo-citoplasma.

En líneas generales podemos decir que mientras algunos autores como REAGAN y PATTEN (1962), conceden mayor importancia a la morfología y tamaño de las células exfoliadas, la mayoría consideran que la discariosis es la traducción citológica de las displasias. WILLIAMSON y cols. (1964) llegan a decir que el 73 % de las discariosis corresponden a lesiones displásicas y un 21 % a carcinomas in situ.

La citología de los carcinomas preclínicos es semejante a la de las displasias severas (GRUBB y JANOTA, 1966) y sólo la estimación del núme-

ro de células anormales de un frotis ayuda a diferenciar entre ambas lesiones. Las células exfoliadas suelen denominarse «células del tercer tipo» y presentan grandes variaciones de tamaño, de forma y de tinción nuclear. REAGAN y PATTEN (1961) deducen de sus cuidadosos estudios que las células del carcinoma in situ son mucho más pequeñas que las normales, pese a las grandes variaciones de tamaño y forma; los núcleos suelen ser grandes, aunque no tanto como en las displasias y presentan una cromatina groseramente granular. WIED y cols. (1962) confirman estos datos, y añaden que, con pocas variaciones, tanto en las displasias como en el carcinoma in situ las células van generalmente aisladas, pero mientras en las displasias son poligonales en su mayoría, en el carcinoma suelen ser ovales o redondeadas (cuadro III).

WAGNER (1966) completa la descripción diciendo que en el carcinoma in situ encuentra: 1) células basales pseudodiscarióticas de Kern; 2) células discarióticas en sentido estricto; 3) células basales atípicas. Y NICOLAI (1966) cree significativo que más de la mitad de los casos presentan células discarióticas superficiales.

Pese a todas estas disquisiciones es difícil poder distinguir citológicamente entre lesiones simplemente displásicas y el carcinoma in situ, diferenciación que para MONTALVO y PAUCAR (1967) resulta imposible. No-

sotros creemos, con TIMONEN y KAURANIEMI (1967) que el porcentaje de células discarióticas permite distin-

guir entre displasias y carcinoma, pero no entre un carcinoma in situ y un invasivo.

LESION	distrib. celular	Reagan	Wied	configur. celular	Reagan	Wied
DISPLASIAS	aisladas acúmulos	81,3 18,6	84 16	poligonal red. oval otras	93,9 5,9 0,1	92 8 0
CA. IN SITU	aisladas acúmulos	72,1 27,9	69 31	poligonal red. oval otras	52,7 41,6 5,7	56 40 4
MICROCARC.	aisladas acúmulos	50,9 49,1	48 52	poligonal red. oval otras	2,1 76,5 20,8	7 87 6

Cuadro III. — CARACTERISTICAS DE LAS CELULAS EXFOLIADAS  
(modificado de Wied y cols. 1962)

### Casuística

Entre las 6152 pacientes estudiadas hemos encontrado 264 frotis correspondientes a los tipos III, IV y V de Papanicolau, lo que significa un 4,29 % de casos con citología sospechosa o positiva. De ellos correspondían 168 al tipo III —2,73 % de frotis sospechosos— y 96 al tipo IV o V —1,56 % de frotis positivos— (tabla XV). En el total de este material se han practicado 371 biopsias, lo que significa un 6,03 % solamente.

El estudio citológico de los casos en que se descubrieron lesiones atípicas del epitelio cervical permite apreciar que son pocos los casos que presentaban un cuadro citológico atípico, sospechoso o maligno (ta-

bla XVI). El hallazgo más frecuente ha sido el de frotis tipo II —generalmente inflamatorio— que se ha observado en 21 casos, o sea en un 32,32 %; presentaron ligeras alteraciones que generalmente son de tipo infectivo. Sin embargo, son bastante numerosos los casos que presentaron frotis tipo III, sospechosos, que se observaron en 13 casos, lo que significa un 20,02 % del total de lesiones atípicas.

Señalemos asimismo que en dos ocasiones se han hallado cuadros citológicos tipo IV en casos cuya traducción histológica ha sido una lesión displásica. Sin embargo, el estudio de la pieza operatoria (amputación de cuello) reveló en uno de ellos la existencia de un verdadero carcinoma in situ.

### Comentarios

El análisis de los datos expuestos permite hacer ciertos comentarios de interés. En primer lugar, el de que parece notarse una evidente discordancia entre el número de casos que presentaron cuadros citológicos atípicos y el pequeño porcentaje de lesiones displásicas-carcinomas preclínicos del cuello uterino. Creemos que ello puede seguramente atribuirse a la rigidez con que clasificamos los frotis: nosotros no aceptamos la catalogación de frotis II-III, pues sabido es que el tipo II es definitivamente benigno y sólo incluye alteraciones leves, generalmente de tipo inflamatorio. Aquellos frotis mínimamente sospechosos o que exigen una repetición de la toma citológica, es decir, todos los que despiertan cualquier duda, los clasificamos siempre como tipo III.

Hemos señalado también, por otra parte, que nuestro criterio histopatológico es muy estricto, pues sólo aceptamos como displasias aquellos casos en que existe un trastorno de la maduración, asociado en mayor o menor grado a alteración de la estratificación y de la diferenciación celular. Tal como TRILLA-SÁNCHEZ y MATEU-ARAGONÉS (1968) han señalado en otro lugar, no hacemos sinónimos los términos displasia-hiperplasia de células basales, pues este último término sólo presupone un aumento del número de capas de células basales, pero sin por ello indicar que existan los trastornos típicos de

las zonas displásicas. Asimismo, en muchas ocasiones las displasias se acompañan de fenómenos de para o hiperqueratosis, pero para nosotros la simple presencia de estas alteraciones aisladamente no presupone la existencia de una lesión de tipo displásico, sino que englobamos tales cuadros dentro del grupo de las distrofias.

La segunda observación importante es el número relativamente pequeño de frotis III o IV, tal como para nosotros era de esperar. Pese a la opinión de numerosos autores que consideran que la discariosis es la traducción citológica de las displasias (BERGER, 1957; GRAHAM, 1957; HAOUR y CONTI, 1961; SMOLKA y SOOST, 1965; NICOLAI, 1966) nosotros pensamos que es muy lógico que la mayoría de las lesiones displásicas presenten frotis benignos, pues como las anomalías celulares radican en las capas profundas del epitelio, las células descamadas—que pertenecen a las capas de cubierta—no tienen por qué presentar grandes alteraciones; en cambio, es natural que las presenten las células exfoliadas en las displasias severas, en las que las alteraciones celulares llegan hasta las capas superficiales del epitelio. Aunque para BERGER y GOMORI (1966) la discariosis puede darse también en las lesiones inflamatorias o en el simple epitelio inquieto, nuestras observaciones confirman efectivamente los razonamientos anteriores, pues si bien hemos visto algunos frotis sospecho-

sos en casos de displasias regulares todos los casos con lesiones displásicas severas, irregulares, han ofrecido frotis de estos tipos III o IV.

WAGNER (1968) cree que la progresión displasia-carcinoma in situ se manifiesta por un desplazamiento cuantitativo de los tipos discarióticos: aumentos de las discariosis basocelulares al tiempo que disminuye la discariosis superficial; y en los casos de regresión de las lesiones ocurriría lo contrario. Por ello la «citología diferencial» es importante para el diagnóstico (cuadro IV).

Para JOHANNISSON, KOLSTAD y SODERBERG (1966) el diagnóstico citológico resulta exacto en el 69,5 % de las displasias, en el 61,9 % de los carcinomas in situ, y el 73,4 % de los carcinomas invasivos. Varios factores explicarían la discrepancia entre citología e histología:

1.º la clasificación histológica exacta es difícil a veces, y depende muchas veces de las preferencias del observador;

2.º presencia simultánea de lesiones displásicas y de carcinoma in situ;

3.º insuficiente material por toma inadecuada del frotis.

Todas estas consideraciones confirman las afirmaciones de MATEU-ARAGONÉS y cols. (1967) en el sentido de que si bien la citología puede ofrecer resultados falsamente positivos en cuanto al descubrimiento de lesiones malignas, el hallazgo de frotis con células atípicas debe levantar siempre la sospecha de una lesión atípica o maligna, especialmente si se asocian a imágenes colposcópicas atípicas.

LESION	% discariosis	
	superf./interm.	basal
displasia leve	90-100	—10
displ. moderada	80-90	10-20
displ. severa	70-80	20-30
ca. in situ	—70	+ 30
microcarcinoma	—80	+ 20

Cuadro IV.— CITOLOGIA DIFERENCIAL DE WAGNER

LESION	citologia		biopsia
	III	IV/V	
n.º	168	96	371
%	2,73	1,56	6,03
benignas	140	4	212
displasias irregul.	10 3	2 1	56 4
carcinomas preclín.	14 3	89 6	103 9

Tabla XV. — CASUISTICA

PAPA.	I	II	III	IV	?
d. leve	14	17	5	0	7
d. moderada	1	4	2	1	1
d. severa	0	0	3	1	0
preclínicos	0	0	3	6	0
Total	15	21	13	8	8
%	23,1	32,3	20,0	12,3	12,3

Tabla XVI. — ESTUDIO CITOLOGICO

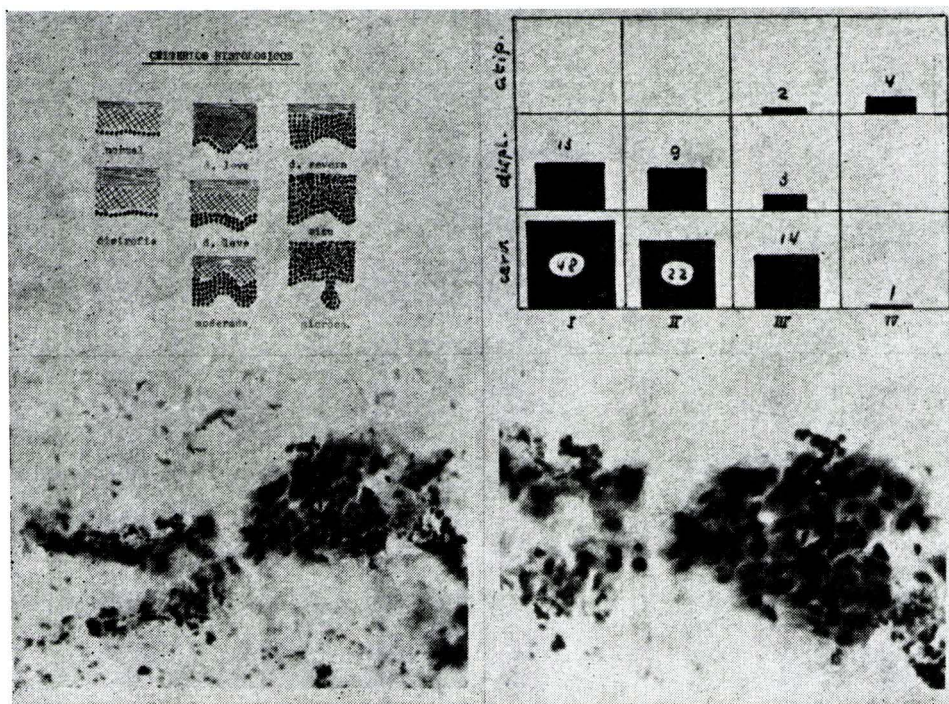


Fig. 21 — Representación esquemática de las lesiones histopatológicas.  
(De: Niella - Sánchez y Mateu - Aragonés, 1967)

Fig. 22 — Correlación entre etiología e histología  
(De: Mateu - Aragonés y cols., 1967)

Fig. 23 — Citología cervical: tipo II de Papanicolaou, correspondiente a una displasia regular, leve

Fig. 24. — Frotis anterior a mayor aumento: marcada hipercromasia, sin otras alteraciones



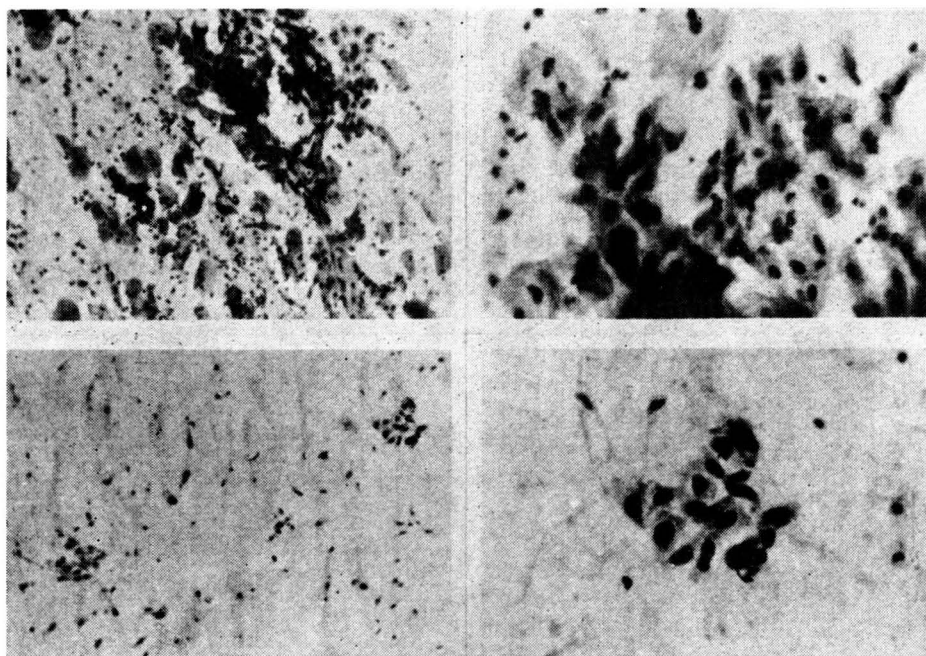


Fig. 25. — Citología cervical: tipo III, de Papanicolaou, sospechoso, correspondiente a una displasia regular, moderada

Fig. 26. — Frotis anterior a mayor aumento: marcada hipercromasia y anisonucleosis

Fig. 27. — Citología cervical: tipo IV, de Papanicolaou, positivo, correspondiente a un carcinoma in situ

Fig. 28. — Frotis anterior a mayor aumento: intensa hipercromasia, anisonucleosis y pleomorfismo nuclear

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

## MONOGRAFIAS ESPECIALIZADAS

1. BRET, A. J.,; COUPEZ, F. J.: Colposcopie. Masson, Paris, 1960.
2. CANDIANI, G. B.; REMOTTI, G.: Istopatologia ginecologica e gravidico-coriale. Farmitalia, Torino, 1960.
3. CIBA FOUNDATION, study group n.º 3: Cancer of the cervix. Diagnosis of early forms. Churchill, London, 1959.
4. COPPLESON, M.; REID, B.: Preclinical carcinoma of the cervix uteri. Pergamon Press, Oxford, 1967.
5. FLUHMANN, C. F.: The cervix uteri and and its disease. Saunders, Philadelphia.
6. GANSE, R.: Einführung in die Kolposkopie. Fischer, Jena, 1963.
7. GRAHAM, R. M.: The cytologic diagnosis of cancer. Saunders, Philadelphia, 1964.
8. GRAY, L. A. (editor): Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix. Thomas, Springfield, 1964.
9. KAUFMAN, R. H. (director): Displasia y carcinoma in situ del cuello uterino. Clínicas obstétricas y ginecológicas, Dic. 1967.
10. KERN, G.: Carcinoma in situ. Springer, Berlin, 1964.
11. LAGRUTTA, J.; LAGUENS, R. P.; QUIJANO, F.: Cáncer de cuello uterino. Estadios primarios. Inter-médica, Buenos Aires, 1966.
12. LANG, W. R.; JOHNSTONE, M. C. (editors): The cervix. Suppl. Ann. N. Y. Acad. Sci. 97/1962.
13. LIMBURG, H.: Die Frühdiagnose des Uteruskarzinoms. Histologie, Kolposkopie, Cytologie, biochemische Methoden. Thieme, Stuttgart, 1956.
14. MESTWERDT, G.; WESPI, H. J.: Atlas der Kolposkopie. Fischer, Stuttgart, 1961.
15. NAVRATIL, E.: Frühdiagnose des Uteruscarzinoms. In: Biologie und Pathologie des Weibes, de Seitz-Amreich.; IV band. Urban und Schwarzenberg, München, 1955.
16. SMOLKA, H.; SOOST, H. J.: An outline and atlas of gynaecological cytodiagnosis. Arnold, London, 1965.
17. TAYLOR, R. G. W.: Practical cytology. Academic Press, London, 1967.
18. USANDIZAGA, M.: Cervicitis. Salvat, Barcelona, 1941.
19. WACHTEL, E. C.: Exfoliative cytology in gynaecological practice. Butterworths, London, 1964.
20. WILLIS, R. A.: Pathology of tumours. Butterworths, London, 1953.

## ARTICULOS DE REVISTAS

21. ANDERSON, S. G.; LINTON, E. B.: The diagnostic accuracy of cervical biopsy and cervical conization. Amer. J. Obst. Gyn. 99, 113, 1967.
22. BAJARDI, F.: Symposium on malignant cervical lesions.— Acta Cytol. 5, 344, 1961.
23. BAKER, W. S.; HAWKS, B. L.: The prognostic significance of glandular involvement in cold knife conization biopsies in carcinoma in situ of the uterine cervix.— Amer. J. Obst. Gyn. 73, 1261, 1957.
24. BARCELLOS, J. M.; NAHOUM, J. C.: Cuello uterino. Notas de nomenclatura. Concepto de cuello normal y de tercera mucosa.— Acta Gin. 16, 315, 1965.
25. BATTAGLIA, G. B.; MORRESI, G.: Valutazione clinica della biopsia mirata.— Riv. ostet. ginec. 22/supl. 17, 1967 (ref.).
26. BECHTOLD, E.; REICHER, N. B.: The relationship of trichomonas infestation to false diagnosis of squamous carcinoma of the cervix.—Cancer. 5, 442, 1952.
27. BERGER, J.: Symposium on discariosis.— Acta Cytol. 1, 49, 1957.
28. BERGER, J.; GOMORI, Z.: Zur Dyskaryose bei Vor und Frühstadien des Collium-Karzinoms.— Gynaecol. 161, 241, 1966.
29. BLUMBERG, J. M.; OBER, W. B.: Carcinoma in situ of the cervix; recurrence in the vaginal vault.— Amer. J. Obst. Gyn. 66, 421, 1953.
30. BURGHARDT, E.: Ueber die atypische Umwandlungszone.— Geburtsh. Frauenheilk. 19, 676, 1959.

31. BURCHARDT, E.: Besondere Epithelbilder aus Ausgangspunkt beginnend invasiven Krebswachstums.— *Geburtsh. Frauenheilk.* 27, 1170, 1967.
32. BURGHARDT, E.; BACAJ, T.: L'associazione sistematica della colposcopia e della colpocitocariologia nella diagnosi precoce del cancro della portio.— *Min. Gin.* 8, 738, 1958.
33. CARROW, L. A.; GREENE, R. R.: The epithelia of the pregnant cervix.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 61, 237, 1951.
34. CARSON, R. P.; GALL, E. A.: Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix; a serial block survey.— *Am. J. Pathol.* 30, 15, 1954.
35. CARTER, B.; CUYLER, W. K.; KAUFMAN, L. A.; THOMAS, W. L.; CREADICK, R. N.; PARKER, R. T.; PEETE, C. H.; CHERNY, W. B.: Clinical problems in stage O cancer of the cervix.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 71, 634, 1956.
36. CHRISTOPHERSON, W. M.; GRAY, L. A.: Role of punch biopsy in subclinical lesions of the uterine cervix.— *Obstet. Gynec.* 30, 806, 1967.
37. DE BRUX, J.; DUPRE-FROMENT, J.: Le carcinome intraepithelial du col uterin doit-il être demembré? Etude histologique et cytologique.— *Gyn. Obst.* 59, 457, 1960.
38. DE BRUX, J.; DUPRE-FROMENT, J.: Papel de la citología en el diagnóstico diferencial de las displasias, del epitelio activo de regeneración y del carcinoma in situ del cuello uterino.— *Acta Gin.* 14, 10/1, 1963.
39. DEELMAN, H. T.: Was soll man mit dem Begriff Präcarcinom anfangen?— *Z. Krebsforsch.* 38, 648, 1933 (ref.).
40. DUNN, J. E.; MARTIN, P. L.: Morphogenesis of cervical cancer. Finding from San Diego county cytology registry.— *Cancer.* 20, 1899, 1967.
41. EPPERSON, J. W. W.; HELLMAN, L. M.; GALVIN, G. A.; BUSBY, T.: The morphological changes in the cervix during pregnancy, including intraepithelial carcinoma.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 61, 50, 1951.
42. ERICKSSON, C. C.; EVERETT, B. E.; GRAVES, L. M.: Population screening for uterine cancer by vaginal cytology.— *J.A.M.A.* 162, 167, 1956.
43. FANGER, H.; MURPHY, T.W. H.: Carcinoma in situ of the uterine cervix.— *Surg. Gyn. Obst.* 11, 177, 1960.
44. FLUHMAN, C. R.: A clinical and histopatologis study of lesions of the cervix uteri during pregnancy.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 55, 133, 1948.
45. FOOTE, F. W.; STEWART, F. W.: The anatomical distribution of the intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix.— *Cancer.* 1, 431, 1948.
46. FOX, C. H.: Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 99, 960, 1967. G
47. GALVIN, G. A.; JONES, H. W.; TE LINDE, R. W.: The significance of basal cell hiperactivity in cervical biopsies.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 70, 808, 1955.
48. GALVIN, G. A.; TE LINDE, R. W.: The present-day status of non-invasive cervical carcinoma.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 57, 15, 1949.
49. GESCHIKTER, C. F.; FERNÁNDEZ, F.: Epidermalization.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97, 638, 1962.
50. GLATTHAAR, E.: Die Regenerationsvorgänge an der Portio und ihre Bedeutung für die Entstehungdes Kollumkarzinoms.— *Gynaecol.* 128, 25, 1949.
51. GLATTHAAR, E.; FUNCK-BRENTANO, P.: Epithélium atypique et cancer du col. Leurs rapports a la lumière de l'étude colposcopique repetée.— *Rev. Franç. Gyn.* 49, 320, 1954.
52. GOVAN, A. D. T.; HAINES, R. M.; LANGLEY, F. A.; TAYLOR, C. W.; WOODCOCK, A. S.: Changes in the epithelium of the cervix uteri. A study by the panel of pathologists engaged in the survey of carcinoma in situ carried out by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.— *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 73, 883, 1966.
53. GRAHAM, R. M.: Symposium on dyscariosis.— *Acta Cytol.* 1, 23, 1957.
54. GREENE, R. R.; PECKHAM, B. M.: Preinvasive carcinoma of the cervix in pregnancy.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 73, 551, 1958.
55. GRISMONDI, G. L.: Analisi di 1559 casi di leucoplasia colposcopica.— *Riv. Ital. Gin.* 51, 821, 1967.
56. GRUBB, C.; JANOTA, I.: Squamous dlifferentiation in carcinoma in situ of the cervix uteri. A cyto-histological correlation of malignant intraepithelial lesions with invasive carcinoma.— *J. Clin. Path.* 20, 7, 1967 (ref.).

57. GUIN, G. H.: The incidence and anatomical distribution of basal cell hyperactivity and its relationship to carcinoma of the cervix uteri.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 65, 1081, 1953.
58. GUSBERG, S. B.: Coning biopsy in the detection of early cancer of the cervix; a survey of 500 normal women.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 61, 276, 1951.
59. v. HAAM, E.: Some observations in the field of exfoliative cytology.— *Am. J. Clin. Pathol.* 24, 652, 1952.
60. HAMPERL, H.; KAUFMAN, C.; OBER, K. G.: Histologische Untersuchungen an der Cervix schwangerer Frauen. Die Erosion und das Carcinoma in situ.— *Archiv Gynäk.* 184, 181, 1954.
61. HAOUR, P.; CONTI, C.: Symposium on probable or possible premalignant cervical lesions. III. Leukoplakia.— *Acta Cytol.* 5, 112, 1961.
62. HELD, E.: Das Oberflächencarcinom (nicht invasives atypisches Plattenepithel).— *Archiv Gynäk.* 183, 322, 1952.
63. HELLMAN, L. M.; ROSENTHAL, A. H.; KISTNER, R. W.; GORDON, R.: Some factors influencing the proliferation of the reserve cells in the human cervix.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 77, 899, 1954.
64. HINSELMANN, H.: Beitrag zu Ordnung und Ableitung der Leukoplakien des weiblichen Genitaltraktes.— *Z. Geburtsh. Gynäk.* 101, 142, 1932 (ref.).
65. HOFFMAN, G. L.: Current trends in diagnosis and treatment of cervical cancer.— *Am. J. Med. Sci.* 217, 681, 1949.
66. HOLTORFF, J.: Kolposkopische Kriterien der «atypischen» Unwandlungszone.— *Geburtsh. Frauenheilk.* 20, 931, 1960.
67. HOWARD, L.; ERICKSON, C. C.; STODDARD, L. D.: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma; observations of 400 uteri removed for noncervical disease.— *Cancer.* 4, 1210, 1951.
68. JOHANNISSON, E.; KOLSTAD, P.; SODERBERG, G.: Cytologic, vascular and histologic patterns of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma of the cervix.— *Acta Radiol.* 258 suppl. 1966.
69. KAUFMAN, R. H.; JOHNSON, W. A.; SPJUT, H. J.: A correlated cyto-histopathologic approach to the rapid diagnosis of cervical atypias.— *Acta Cytol.* 11, 272, 1967.
70. KNIGHT, R. V.: Superficial noninvasive intraepithelial tumors of cervix.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 46, 333, 1943.
71. KOLSTAD, P.: The development of the vascular bed in tumours as seen in squamous cell carcinoma of the cervix uteri.— *Brit. J. Radiol.* 38, 216, 1965.
72. LAPID, L. S.; GOLDBERGER, M. A.: Exfoliative dyscariotic cell with atypical cervical lesions.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 61, 1324, 1951.
73. MAISEL, F. J.; NELSON, H. B.; OTT, R. E.; MORGERSTERN, N. L.; VAN RAMESWAAY, T. R.: Papanicolaou smear, biopsy and conization of cervix. An evaluation of their reliability in the diagnosis of cervical cancer.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 86, 931, 1963.
74. MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Contribución al estudio de la colpocitología en las últimas semanas de la gestación (Tesis doctoral).— *Secret. Public. Univ. Barcelona*, 1964.
75. MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Las imágenes colposcópicas atípicas. Su correlación histológica.— *Acta Gyn. Obst. Hisp. Lus.* 10, 69, 1961.
76. MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Importancia del cuadro vascular en la exploración colposcópica. Clasificación de las imágenes vasculares.— *Acta Gyn. Obst. Hisp. Lus.* 13, 231, 1964.
77. MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Contribución al estudio de la exploración colposcópica. Importancia de las modificaciones vasculares en la valoración de las imágenes colposcópicas atípicas.— *Rev. Esp. Obst. Gin.* 24, 147, 1965.
78. MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Metódica exploratoria. La correcta preparación del cuello.— *Rev. Esp. Obst. Gin.* 26, 103, 1966.
79. MATEU-ARAGONÉS, J. M.; TRILLA-SANCHEZ, V.: Lesiones displásicas del cuello uterino. Criterio histológico y definición de conceptos.— *Actas VII Reunión Ginec. Esp.* 1968.

80. MATEU-ARAGONÉS, J. M.; TRILLA-SANCHEZ, V.; BERNABE-PERTUSA, M.: Lesiones displásicas cervicales. Estudio estadístico.— *Actas VII Reunión Ginec. Esp.* 1968.
81. MATEU-ARAGONÉS, J. M.; TRILLA-SANCHEZ, V.; VERGES-TORRES, A.: Correlación entre cuadros citológicos sospechosos e imágenes colposcópicas atípicas, y su significación histológica.— *Actas IX Congr. Luso-Esp. Obst. Gin.* 1967.
82. MATEU-ARAGONÉS, J. M.; USANDIZAGA, J. A.: Imágenes colposcópicas en las embarazadas.— *An. Med. (s. Cir.)*. 47, 379, 1961.
83. MATEU-ARAGONÉS, J. M.; USANDIZAGA, J. A.; ESTEBA, J.: Erosiones de cuello y embarazo.— *Actas IV Reunión Ginec. Esp.* 1960.
84. MCKAY, D. G.; TERJANIAN, B.; POSCHIACHIODA, D.; YOUNGE, P. A.; HERTIG, A. T.: Clinical and pathologic significance of anaplasia (atypical hyperplasia) of the cervix uteri.— *Obstet. Gynec.* 14, 2, 1959.
85. MEINRENKEN, H.: Die Cervixveränderungen in der Schwangerschaft. Beitrag zur Frage der Epidermisation.— *Archiv Gynäk.* 187, 500, 1956.
86. MONTALVO, L.; PAUCAR, B.: ¿Pueden diferenciarse el carcinoma in situ y el carcinoma invasivo por los frotis vaginales?— *Acta Gin.* 18, 515, 1967.
87. NESBITT, R. E. L.; HELLMAN, L. M.: The histopathology and cytology of the cervix during pregnancy.— *Surg. Gyn. Obst.* 94, 10, 1952.
88. NICOLAI, K.: Vergleichende cytologische Untersuchungen beim Oberflächen-carcinom und invasiven Carcinom der Portio.— *Gynaecol.* 161, 245, 1966.
89. NIEBURGS, H. E.; STERGUS, I.; STEPHENSON, E. M.; HARBIN, B. L.: Mass screening of the total female population of a county for cervical carcinoma.— *J.A.M.A.* 164, 1546, 1957.
90. PECHKAM, B. M.; GREENE, R. R.: Follow-up on cervical epithelial abnormalities.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 74, 804, 1957.
91. PECKHAM, B. M.; GREENE, R. R.; CHUNG, J. T.; BAYLY, M. N.; BENARON, B. W.: The relation of pregnancy to abnormalities of the cervical epithelium.— *Surg. Gyn. Obst.* 99, 401, 1954.
92. PETERSEN, O.: Precancerous changes of the cervical epithelium in relation to manifest cervical carcinoma.— *Acta Radiol.* 127, suppl. 1955.
93. PETERSEN, O.: Spontaneous course of cervical precancerous conditions.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 72, 1063, 1956.
94. PRZYBARA, L. A.; PLUTOWA, A.: Histological topography of carcinoma in situ of cervix uteri.— *Cancer.* 12, 263, 1959.
95. PUND, E. R.; AUERBACH, S. H.: Preinvasive carcinoma of cervix uteri.— *J.A.M.A.* 131, 960, 1946.
96. RAWSON, A. J.; KNOBLICK, R.: A clinico pathologic study of 56 cases showing atypical epithelial changes of the cervix uteri.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 73, 120, 1957.
97. REAGAN, J. W.; HICKS, D. J.; SCOTT, R. B.: Atypical hyperplasia of the uterine cervix.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 63, 1236, 1955.
98. REAGAN, J. W.; PATTEN, S. F.: Analytic study of cellular changes in carcinoma in situ, squamous cell cancer and adenocarcinoma of uterine cervix.— *Clin. Obst. Gynec.* 4, 1097, 1961.
99. REAGAN, J. W.; PATTEN, S. F.: Dysplasia; a basic reaction to injury in the uterine cervix.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97, 662, 1962.
100. REAGAN, J. W.; SEIDEMANN, I. L.; SARACUSA, Y.: The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hiperplasia of the uterine cervix.— *Cancer.* 6, 224, 1953.
101. RICHART, R. M.: Cervical neoplasia in pregnancy.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 87, 474, 1963.
102. RICHART, R. M.: Observations on the biology of cervical dysplasia.— *Bull. Sloane Hosp. Women.* 10, 170, 1964.
103. RUBINSTEIN, E.: On the proliferation of the squamous epithelium on the portio vaginalis uteri.— *Acta Obst. Gyn. Scandinav.* 45, suppl. 6, 1966.
104. RUSSO, A.; MACCHIONI, B.: La posizione dell'indagine colposcópica nel distage del carcinoma cervicale preclinico (Considerazioni su 120 casi di carcinoma preinvasivo e microinvasivo).— *Min. Gin.* 14, 351, 1961.

105. RUTLEDGE, C. E.; CHRISTOPHERSON, W. M.; PARKER, J. E.: Cervical dysplasia and carcinoma in pregnancy.— *Obstet. Gynec.* 19, 351, 1962.
106. SCAPIER, J.; DAY, E.; DURFEE, G. R.: Intraepithelial carcinoma of the cervix. A cyto-histological and clinical study.— *Cancer.* 5, 315, 1952.
107. SCHNEPPENHEIM, P.; HAMPERL, H.; KAUFMAN, C.; OBER, K. G.: Die Epithelgrenzen im Bereiche des Isthmus uteri.— *Archiv Gynäk.* 19, 346, 1958.
109. SCOTT, R. B.; BALLARD, L. A.: Problems on cervical biopsy.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97, 767, 1962.
110. SIMMS, S.; KOLTONIAK, D.: The cytologic progression from benign to malignant changes in cervical erosion.— *Gynaecol.* 162, 48, 1966.
111. SPJUT, H. J.; FECHNER, R. E.: Diagnostico citológico de displasia y carcinoma in situ del cuello uterino.— *Clin. Obst. Gin.*, Diciembre, 1967.
112. SCHIFFER, M. A.; GREENE, H. J.; POMERANCE, W.; WOLTZ, A.: Cervical conization for diagnosis and treatment of carcinoma in situ.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 93, 889, 1965.
113. SILBAR, E. L.; WOODRUF, J. D.: Evaluation of biopsy, cone and hysterectomy sequence in intraepithelial carcinoma.— *Obstet. Gynec.* 27, 89, 1966.
114. STERN, E.: Rate, stage and patient age in cervical carcinoma. An analysis of age specific discovery rates for atypical hyperplasia, in situ carcinoma and invasive carcinoma in a well population.— *Cancer.* 12, 933, 1959.
115. TAKEUCHI, A.; MCKAY, D. G.: The area of the cervix involved by carcinoma in situ and anaplasia (atypical hyperplasia).— *Obstet. Gynec.* 15, 134, 1960.
116. THOMSON, W. R.; DULANEY, M. W.: Residual carcinoma in situ of the cervix following cold knife conization.— *J. Ark. med. Soc.* 64, 69, 1967 (ref.).
117. TIMONEN, S.; KAURANIEMI, T.: Cervical cytograms in pre-malignant and malignant lesions. A comparative study of cytologic and histologic specimens. *Acta Cytol.* 11, 22, 1967.
118. TRILLA-SÁNCHEZ, V.; MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Lesiones displásicas de cuello uterino. Criterio histológico y definición de conceptos.— *Actas VII Reunión Ginec. Esp.* 1968.
119. USANDIZAGA, J. A.; MATEU-ARAGONÉS, J. M.; ESTEBA, J.: Pólipos del cuello uterino. Ensayo de clasificación histológica.— *Acta Gyn. Obst. Hisp. Lus.* 12, 214, 1963.
120. USANDIZAGA, J. A.; MATEU-ARAGONÉS, J. M.; ESTEBA-CABALLERÍA, J.: Carcinoma preclínico de cuello uterino y embarazo.— *Acta Gyn. Obst. Hisp. Lus.* 10, 271, 1961.
121. VARGA, A.: The relationship of cervical dysplasia to in situ and invasive carcinoma of the cervix.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 95, 759, 1966.
122. VILLASANTA, U.; DURKAN, J. P.: Indications and complications of cold conization of the cervix. Observations of 200 consecutive cases.— *Obstet. Gynec.* 27, 717, 1966.
123. VÖGE, A.: Colposkopie und Mikroskopie am Portioepithel.— *Zbl. Gynäk.* 71, 10, 1949.
124. WAGNER, D.: Der Wert des Dyskariosebegriffes für die cytologische Differenzierung von Vor- und Frühstadien des Collum-Carcinoms.— *Gynaecol.* 161, 232, 1966.
125. WAGNER, D.: Differential-zytologische Untersuchungen zum Spontanverhalten von atypischen Portioepithel.— *Geburtsh. Frauenheilk.* 28, 445, 1968.
126. WAGNER, D.; FETTIG, O.: Zytologische und histologische Untersuchungen zur atypischen Umwandlungszone.— *Geburtsh. Frauenheilk.* 21, 156, 1961.
127. WALTERS, W. D.; REAGAN, J. W.: Epithelial dysplasia of the uterine cervix in pregnancy.— *Am. J. Clin. Pathol.* 26, 1314, 1956.
128. WESPI, H.: Early carcinoma of the uterine cervix. Pathogenesis and treatment.— Grune and Stratton, New York, 1949 (ref.).
129. WESPI, H. J.: Vergleich zwischen Zytologie und Kolposkopie in der Entdeckung von Frühkarzinom.— *Acta Union Intern. contre Cancr.* 14, 350, 1958.
130. WEEHLER, J. D.; HERTIG, A. T.: The pathologic anatomy of carcinoma of the uterus. I. Squamous carcinoma of the cervix.— *Am. J. Clin. Pathol.* 25, 345, 1955.

131. WIED, C. L.; LEGORRETA, G.; MOHR, D.; RAUZY, A.: Cytology of invasive cervical carcinoma and carcinoma in situ.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97, 759, 1962.
132. WILLIAMSON, M. O.; HESTER, L. L.; PRATT, H. R.; McIVER, F. A.; CLARK, A.: Cytology of invasive cervical carcinoma and carcinoma in situ.— *Amer. J. Obst. Gyn.* 88, 1029, 1964.
133. WUSS, H.: Zusammenhang zwischen kolposkopischen und histologischen Befund in der schillerschen Abschabung.— *Archiv Gynäk.* 194, 365, 1961.
134. ZINSER, H. K.: Vergleich zwischen Zytologie und Kolposcopie in der Entdeckung van Frükarzinom.— *Acta Union Intern. contre Cancr.* 14, 353, 1958.
135. ZINSER, H. K.: Zur Dyskariose bei entzündlichen Veränderungen.— *Gynaecol.* 161, 250, 1966.